

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA INTERNA

MARCELO LEMOS VIEIRA DA CUNHA

**RESULTADOS DA CIRURGIA TRANSESFENOIDAL REALIZADA POR UMA ÚNICA
EQUIPE NEUROCIRÚRGICA NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA:
COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS NA ANÁLISE DA
REMISSÃO DA DOENÇA**

CURITIBA

2015

MARCELO LEMOS VIEIRA DA CUNHA

**RESULTADOS DA CIRURGIA TRANSESFENOIDAL REALIZADA POR UMA ÚNICA
EQUIPE NEUROCIRÚRGICA NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA:
COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS NA ANÁLISE DA
REMISSÃO DA DOENÇA**

Dissertação apresentada para o Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

.

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

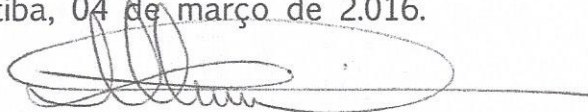
CURITIBA

2015

DECLARAÇÃO

Declaro para fins curriculares que, **MARCELO LEMOS VIEIRA DA CUNHA** apresentou e defendeu com aprovação pela banca examinadora, composta pelos Professores: **Dr. Luis Alencar Biurrum Borba** (Dep. de Cirurgia da UFPR), **Dr. João Cândido Araújo** (Dep. De Cirurgia da UFPR) e **Dr. Cesar Luiz Boguszewski** – orientador (UFPR). Intitulada: **“RESULTADOS DA CIRURGIA TRANSENFENOIDAL REALIZADA POR UMA ÚNICA EQUIPE NEUROCIRÚRGICA NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA: COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS NA ANÁLISE DA REMISSÃO DA DOENÇA”**. Nesta ocasião foi recomendado à Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, com a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 04 de março de 2016.



Professora Dra. Iara Taborda de Messias – Reason
Coordenadora de Pós-Graduação em Medicina Interna
Mestrado e Doutorado da UFPR.

Ata da Reunião Extraordinária do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna realizada nos termos da Resolução da UFPR-Resolução nº 65/09 - CEPE

Aos quatro dias do mês de março do ano de dois mil e dezesseis, no horário das oito horas e trinta minutos no Auditório do SEMPR – Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HC/UFPR, teve início a avaliação da dissertação de conclusão de mestrado do **Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna da Universidade Federal do Paraná**, do aluno concluinte **MARCELO LEMOS VIEIRA DA CUNHA**. Intitulada: “**RESULTADOS DA CIRURGIA TRANSESFENOIDAL REALIZADA POR UMA ÚNICA EQUIPE NEUROCIRÚRGICA NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA: COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS NA ANÁLISE DA REMISSÃO DA DOENÇA**”. A sessão foi aberta pelo **Professor Dr. Cesar Luiz Boguszewski**, que procedeu à apresentação dos componentes da banca examinadora e do aluno concluinte que delineou a condução dos trabalhos. A Banca Examinadora foi constituída pelos Professores: **Dr. Luis Alencar Biurrum Borba** (Dep. de Cirurgia da UFPR), **Dr. João Cândido Araújo** (Dep. De Cirurgia da UFPR) e **Dr. Cesar Luiz Boguszewski** – orientador (UFPR). O candidato dispôs de trinta minutos para apresentar o trabalho, seguindo-se a arguição pela Banca Examinadora em que cada membro dispôs de trinta minutos para arguir, com igual tempo concedido ao aluno para defesa. Concluída a arguição, retirou-se a Banca Examinadora para consignação dos conceitos, com lavratura do Parecer Conjunto que considerou o trabalho **aprovado**, sem modificações substanciais na forma e conteúdo e que foi indicado para publicação nos meios de divulgação científica depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições. E para que tudo constasse, na forma do que se legalmente institui foi a presente ata lavrada por mim Valeria Knapp secretaria, e vai assinada pelos componentes da Banca Examinadora para posterior homologação do Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna.


Dr. Luis Alencar Biurrum Borba


Dr. João Cândido Araújo


Dr. Cesar Luiz Boguszewski



PARECER

Aos quatro dias do mês de março do ano de dois mil e dezesseis, a banca examinadora constituída pelos Professores: **Dr. Luis Alencar Biurrum Borba** (Dep. de Cirurgia da UFPR), **Dr. João Cândido Araújo** (Dep. De Cirurgia da UFPR) e **Dr. Cesar Luiz Boguszewski** – orientador (UFPR), exarou o presente parecer sobre a dissertação elaborada por **MARCELO LEMOS VIEIRA DA CUNHA**, aluno concluinte do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado da Universidade Federal do Paraná. Intitulada: “**RESULTADOS DA CIRURGIA TRANSESFENOIDAL REALIZADA POR UMA ÚNICA EQUIPE NEUROCIRÚRGICA NO TRATAMENTO DA ACROMEGALIA: COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES CRITÉRIOS BIOQUÍMICOS NA ANÁLISE DA REMISSÃO DA DOENÇA**”. A Banca examinadora considerou que o aluno apresentou trabalho adequado para dissertação, e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas de modo a merecer a sua **aprovação** sendo recomendado à Universidade Federal do Paraná, que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina Interna**, e a publicação de artigo em revista técnico-científica com corpo editorial, depois de incorporadas às sugestões apresentadas no decurso das arguições cumpridas em outras exigências previstas em normativas da pós-graduação.


Dr. Luis Alencar Biurrum Borba


Dr. João Cândido Araújo


Dr. Cesar Luiz Boguszewski

“lutar sempre, vencer se possível, desistir jamais”

Anônimo

A meus pais **Sérgio e Marta**, pela dedicação em minha criação e exemplo de que o esforço sempre trará a recompensa.

A meus irmãos **Gustavo e Matheus** pelos suportes técnicos prestados.

À minha esposa **Bruna** pela companhia de todos os momentos e zelo no cuidado de nossos gêmeos **Breno e Henrique**.

AGRADECIMENTOS

Ao professor **César Luiz Boguzewski**, pelo entusiasmo nas pesquisas e imensa paciência na ensino e orientação.

Ao professor **Luis Alencar Biurrum Borba**, pela insistência e incansável vontade de aprimoramento neurocirúrgico de seus alunos.

Ao professor **João Cândido Araújo**, por sempre ampliar nossa visão no assunto tratado muito além do óbvio.

Aos funcionários do **SAME** do **HC-UFPR** aos quais me auxiliaram na triagem e coleta de arquivos dos pacientes.

RESUMO

Objetivos: avaliar os resultados da cirurgia transesfenoidal (CTE) realizados por uma única equipe neurocirúrgica na acromegalia, utilizando diferentes critérios bioquímicos. **Pacientes e Métodos:** Análise retrospectiva de pacientes com acromegalia acompanhados entre 2001-2011. Os critérios de inclusão foram: disponibilidade de exame de ressonância magnética (RM) no pré-operatório; disponibilidade de dosagens de GH basal e IGF-1 nos períodos pré e pós-operatórios; CTE realizada pela mesma equipe; ausência de tratamento medicamentoso e/ou radioterápico previamente ao tratamento neurocirúrgico. O grupo de estudo (GE) foi classificado em doença controlada (DC): GH basal e IGF-1 normal; doença não controlada (DNC): GH basal e IGF-1 elevados; discordância bioquímica (DB): GH normal e IGF-1 elevado (DB I) ou GH basal elevado e IGF-1 normal (DB II). GH basal normal foi definido pelo critério antigo (CA) como $\leq 2,5 \mu\text{g/L}$ e pelo critério novo (CN) como $\leq 1 \mu\text{g/L}$, e os valores normais de IGF-1 foram definidos de acordo com o kit e ajustados para idade. Foram avaliadas as características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas e radiológicas que influenciaram os resultados no curto prazo (3 meses após CTE) e no longo prazo. **Resultados:** O GE foi formado por 54 pacientes (30 homens, 24 mulheres, idade $41,5 \pm 12,3$ anos, 90,7% macroadenomas, seguimento de $50,2 \pm 37,4$ meses). Após 3 meses da CTE, 25 (46,3%) dos pacientes pelo CA e 15 (27,8%) pelo CN apresentaram DC; 19 (35,8%) pelo CA e 25 (47,2%) pelo CN apresentaram DNC; 9 (16,7%) pelo CA e 3 (5,6%) pelo CN apresentaram DB I; 1 (1,9%) pelo CA e 11 (20,4%) pelo CN apresentaram DB II. No longo prazo, 6 (66,6%) pacientes com DB I evoluíram para DC pelo CA e 3 (100%) apresentaram DC pelo CN, enquanto que 1 paciente com DB II evoluiu com DC pelo CA e 9 (81,8%) pelo CN, resultando numa taxa de DC no longo prazo de 59,3% e 50% pelo CA e CN, respectivamente. O grau de invasão tumoral e a curva de experiência da equipe associaram-se significativamente com os resultados cirúrgicos ($p < 0,001$). **Conclusões:** Os resultados da CTE na acromegalia foram influenciados pelo grau de invasão do tumor e experiência da equipe. As taxas de sucesso dependem dos critérios bioquímicos adotados, sendo significativamente menores quando se utilizam os valores de GH mais baixos sugeridos pelos CN, impactando na abordagem fármaco-econômica da acromegalia.

Palavras chaves: acromegalia, cirurgia transesfenoidal, farmacoeconomia

ABSTRACT

Aim: To evaluate the results of transsphenoidal surgery (TS) performed by one neurosurgical team in acromegaly using different biochemical criteria. **Patients and Methods:** Retrospective analysis of patients with acromegaly followed between 2001-2011. Inclusion criteria were availability of magnetic resonance imaging (MRI) before surgery; availability of GH and IGF-1 measurements in the pre and post-operative periods; TS performed by the same team; none medical treatment or radiotherapy prior to TS. The study group was classified in controlled disease (CD): normal GH and IGF-1; uncontrolled disease (UD): elevated GH and IGF-1; biochemical disagreement (BD): normal GH and elevated IGF-1 (BD I) or elevated GH and normal IGF-1 (BD II). Normal basal GH was defined by the old criteria (OC) as $\leq 2.5 \mu\text{g/L}$ and by the new criteria (NC) as $\leq 1 \mu\text{g/L}$, and normal IGF-1 levels were determined in accordance with the kit and adjusted for age. Epidemiological, clinical, radiological and biochemical characteristics that could affect the results in the short (3 months after TS) and long term were evaluated. **Results:** Study group consisted of 54 patients (30 men, 24 women, age 41.5 ± 12.3 yr; 90.7% macroadenomas; follow-up 50.2 ± 37.4 months). After 3 months of TS, 25 (46.3%) patients by OC and 15 (27.8%) by NC presented CD; 19 (35.8%) by OC and 25 (47.2%) by NC presented UD; 9 (16.7%) by OC and 3 (5.6%) by NC presented BD I; 1 (1.9%) by OC and 11 (20.4%) by NC presented BD II. In the long term, 6 (66.6%) patients with BD I evolved to CD by OC and 3 (100%) by NC, while 1 patient with BD II evolved to CD by OC and 9 (81.8%) by NC, resulting in a long term-CD rate of 59.3% and 50% by OC and NC, respectively. The degree of tumor invasion and the team's experience curve were significantly associated with the surgical outcomes ($p < 0.001$). **Conclusions:** The results of TS in acromegaly were influenced by the degree of tumor invasion and team experience. Success rates depend on the biochemical criteria adopted, with lower rates using NC, with impact on pharmacoeconomic approach of acromegaly.

Keywords: acromegaly, transsphenoidal surgery, pharmacoeconomics.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Ilustração KNOSP grau 0 | 24 |
| Figura 2: Ilustração KNOSP grau 1..... | 24 |
| Figura 3 : Ilustração KNOSP grau 2..... | 25 |
| Figura 4: Ilustração KNOSP grau 3 | 25 |
| Figura 5: Ilustração KNOSP grau 4 | 26 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Índices de remissão em séries abordando o resultado cirúrgico em pacientes acromegálicos | 18 |
| Tabela 2: Características do grupo de estudo | 27 |
| Tabela 3: Características pré-operatórias do grupo de estudo de acordo com a classificação pós-operatória da atividade da doença no longo prazo, utilizando-se os critérios antigos (CA: GH basal < 2,5 µg/L e IGF-1 normal) | 28 |
| Tabela 4: Características pré-operatórias do grupo de estudo de acordo com a classificação pós-operatória da atividade da doença no longo prazo, utilizando-se os critérios novos (CN: GH basal < 1,0 µg/L e IGF-1 normal) | 28 |
| Tabela 5: Classificação da atividade bioquímica da doença utilizando-se critérios antigos (CA: GH basal < 2,5 µg/L e IGF-1 normal) em relação aos graus de invasão tumoral determinado pela classificação de Knosp | 30 |
| Tabela 6: Classificação da atividade bioquímica da doença utilizando-se critérios novos (CN: GH basal < 1,0 µg/L e IGF-1 normal) em relação aos graus de invasão tumoral determinado pela classificação de Knosp | 31 |
| Tabela 7: Resultados da cirurgia transesfenoidal na acromegalia de acordo com a curva de experiência da equipe neurocirúrgica (1-5 anos vs 5-10 anos) avaliados pela atividade da doença e pelo grau de invasão tumoral pela classificação de Knosp com os critérios antigos (CA) | 33 |
| Tabela 8: Resultados da cirurgia transesfenoidal na acromegalia de acordo com a curva de experiência da equipe neurocirúrgica (1-5 anos vs 5-10 anos) avaliados pela atividade da doença e pelo grau de invasão tumoral pela classificação de Knosp com os critérios novos (CN) | 34 |

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACI: Artéria Carótida Interna

CA: Critério Antigo

CN: Critério Novo

CTE: Cirurgia Transesfenoidal

DB: Discordância Bioquímica

DC: Doença Controlada

DNC: Doença Não Controlada

DP: Desvio Padrão

€ Euros

GH: Hormônio de Crescimento (*do inglês, Growth Hormone*)

HC: Hospital de Clínicas

IGF-1: Fator de Crescimento Semelhante à Insulina-1 (*do inglês, Insulin-like Growth Factor-1*)

RM: Ressonância Magnética

SEMPR: Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

TOTG: Teste Oral de Tolerância a Glicose

ULN: Limite Superior da Normalidade (*do inglês, Upper Limit of Normal*)

USD: Dólares Americanos

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| RESUMO | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| LISTA DE FIGURAS..... | 8 |
| LISTA DE TABELAS | 9 |
| LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SIMBOLOS | 10 |
| SUMÁRIO | 11 |
| 1 - INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1 - OBJETIVO GERAL..... | 15 |
| 1.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 15 |
| 2 - REVISÃO DA LITERATURA | 16 |
| 3- PACIENTES E MÉTODOS..... | 22 |
| 3.1-SELEÇÃO DOS PACIENTES | 22 |
| 3.2-DOSAGENS LABORATORIAIS | 23 |
| 3.3-IMAGEM..... | 23 |
| 3.4- ANÁLISE ESTATÍSTICA | 26 |
| 4-RESULTADOS..... | 27 |
| 4.1- GRUPO DE ESTUDO..... | 27 |
| 4.2- AVALIAÇÃO LABORATORIAL PÓS-CIRÚRGICA DE CURTO PRAZO | 29 |
| 4.3- AVALIAÇÃO LABORATORIAL PÓS-CIRÚRGICA DE LONGO PRAZO..... | 29 |
| 4.4- AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E RADIOLÓGICA PÓS-OPERATÓRIA | 30 |
| 4.5-EXPERIÊNCIA DA EQUIPE CIRÚRGICA | 31 |
| 4.6- AVALIAÇÃODAS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS ESTRUTURAIS | 35 |
| 5- DISCUSSÃO..... | 36 |

| | |
|------------------------------|-----------|
| 6- CONCLUSÕES | 44 |
| 7 - REFERÊNCIAS | 45 |
| 8- ANEXO | 52 |

1 - INTRODUÇÃO

A acromegalia é uma doença crônica e insidiosa causada na grande maioria das vezes por um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma). A cirurgia transesfenoidal (CTE) tem papel relevante no tratamento da acromegalia, mas seu sucesso está diretamente relacionado, entre outros fatores, com o tamanho e grau de invasão do tumor às estruturas adjacentes da região selar e a experiência do cirurgião.

O sucesso da CTE é avaliado através de critérios laboratoriais, com o objetivo de normalização dos níveis séricos de GH e IGF-1. Os valores de corte considerados normais de GH têm variado ao longo dos últimos anos, desde 2,5 µg/L para GH basal e 1 µg/L para GH nadir no teste oral de tolerância a glicose (TOTG) nos critérios antigos (CA) de recomendações publicadas em 2000 (GIUSTINA et al., 2000) para até 1 µg/L para GH basal e 0,4 µg/L para GH nadir nos critérios novos (CN) de recomendações mais recentes - 2010 (GIUSTINA et al., 2010). Os níveis de IGF-1 podem flutuar durante o período pós-operatório. Tendem a estabilizar após 3 meses da cirurgia, mas em algumas ocasiões, a normalização dos níveis de IGF-1 pode ocorrer em até 12 meses ou mais após a CTE (SHIN et al., 2013).

Gondim et al. (2010), utilizando CA, obtiveram índice de remissão para micro e macroadenomas de 86% e 72%, respectivamente. Numa série mais antiga esses valores foram de 82 e 60%, respectivamente (BAUREGARD et al., 2003). Hofstetter et al. (2010) utilizaram CN e observaram índice de remissão de 75% para micro e 42% para macroadenomas. Na série de Starke et al. (2013), os autores utilizaram técnica microcirúrgica e CN, observando remissão em 80% dos microadenomas e 64,5% nos macroadenomas. Ao subdividir os macroadenomas em não invasivos e invasivos eles encontraram taxas de remissão hormonal em 75,9% e 13%, respectivamente, demonstrando a maior limitação da CTE para tumores maiores e mais invasivos. Similarmente, Nishioka et al. (2014) encontraram índices de remissão cirúrgica de 89% nos adenomas não invasivos e 38% nos invasivos, em um seguimento médio de 22 meses. Já com relação à técnica cirúrgica empregada, parece não haver diferença significativa nos resultados comparando a

abordagem microscópica com a endoscópica (HARZE et al., 2013; STARKE et al., 2013; SARKAR et al., 2014).

Por outro lado, a literatura demonstra diferenças significativas nos resultados da CTE na acromegalia quando os pacientes são operados por uma equipe neurocirúrgica dedicada e experiente na abordagem da região selar. Sala et al. (2014) ao comparar os resultados cirúrgicos de seu grupo dedicado ao tratamento de acromegálicos com um grupo controle de pacientes acromegálicos tratados por cirurgiões não especializados, encontraram um índice de remissão de 58,5% (75% nos microadenomas e 48% nos macroadenomas) de seu grupo contra 37% de remissão nos grupos controles (34% microadenomas e 36% nos macroadenomas). Uma série inglesa também investigou o impacto no índice de remissão da acromegalia numa instituição onde os pacientes passaram a ser operados por um único cirurgião dedicado a patologia hipofisária ao invés de vários cirurgiões operando de modo mais esporádico (WANG et al., 2012). Ao reduzir de nove neurocirurgiões envolvidos no tratamento da patologia selar naquela instituição para apenas um, houve um salto no índice de remissão de 24% para 67%. A metanálise conduzida por Abu Dabrh et al. (2015) também confirmou os melhores resultados de centros com um cirurgião dedicado versus centros com mais de um cirurgião realizando as cirurgias: 71% vs 47% ($p=0.002$). Define-se, atualmente, experiência do neurocirurgião ou da equipe neuroendócrina em patologias selares, quando há publicação dos resultados cirúrgicos, com critérios de remissão e períodos de seguimento adequados; treinamento em pelo menos 100 casos de cirurgia hipofisária e realização de 25 a 50 cirurgias hipofisárias por ano (GIUSTINA et al., 2001; MELMED et al., 2009).

Em um estudo piloto realizado com 28 pacientes operados pela mesma equipe, nosso grupo obteve uma taxa geral de 57% de remissão da acromegalia, utilizando-se CA de controle da doença (BOEVING et al., 2006). O presente estudo teve como objetivo atualizar e ampliar a casuística dos resultados de curto e longo-prazo da CTE realizada pela mesma equipe neurocirúrgica em nossa instituição, em pacientes com diagnóstico de acromegalia causada por adenomas hipofisários

secretores de GH, comparando o impacto da adoção de CN com relação aos CA nas taxas de remissão da doença.

1.1 - OBJETIVO GERAL

Avaliar retrospectivamente o resultado do tratamento cirúrgico na acromegalia em uma Unidade de Neuroendocrinologia em que os procedimentos foram realizados exclusivamente por uma mesma equipe neurocirúrgica, comparando-se as taxas de remissão de acordo com diferentes critérios bioquímicos.

1.2 - OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Relacionar o controle bioquímico da doença no curto prazo (3 meses após CTE) com o os resultados de seguimento a longo prazo.
- b) Avaliar fatores epidemiológicos, bioquímicos e radiológicos que se associam com os resultados da CTE na acromegalia.
- c) Revisar as complicações neurocirúrgicas da CTE na acromegalia.

2 - REVISÃO DA LITERATURA

Acromegalia é uma doença crônica e insidiosa caracterizada pela hipersecreção de GH. Na imensa maioria dos casos a doença é causada por um adenoma hipofisário secretor de GH (somatotropinoma), sendo que em aproximadamente 80% dos casos o tumor é igual ou maior do que 10 mm (macroadenoma) no momento do diagnóstico (BONERT, 2009).

Trata-se de doença incomum com incidência anual aproximada de 3 a 4 casos por milhão de pessoas e prevalência de 40 a 70 casos por milhão de habitantes (FREDA, 2003). Estudo de Daly et al. (2006) sugere que a prevalência possa ser bem maior, com a doença acometendo 100-130 indivíduos por milhão de habitantes. Outro estudo, conduzido na Alemanha, utilizou a dosagem dos níveis séricos de IGF-1 para rastreamento da acromegalia e obteve uma prevalência de 1034 casos por milhão (SCHNEIDER et al., 2008). No Brasil, Rosário & Calsolari (2012) fizeram rastreamento da acromegalia em 17.000 indivíduos atendidos em centros de atendimento de saúde primários em Belo Horizonte através de um simples questionário, e encontraram 4 casos, sugerindo uma prevalência maior daquela observada em outras séries da literatura.

Embora conhecida há mais de 120 anos (SCHLOMO & MELMED, 2008), com os primeiros casos da doença descritos com a participação do endocrinologista brasileiro José Dantas de Souza Leite (TEIVE et al., 2015), o reconhecimento da acromegalia ainda permanece como um grande desafio na prática médica. O diagnóstico e o tratamento precoce são importantes para a redução das morbidades e das taxas de mortalidade associadas com a acromegalia não controlada. Apesar disso, dada sua raridade, suas características insidiosas e o desconhecimento da doença por muitos profissionais de saúde, há frequentemente um atraso no diagnóstico que varia entre 7 e 10 anos de evolução da doença (KOREK et al., 2011). Na publicação de Nachtigall et al. (2011), a observação de alterações fenotípicas no atendimento primário levou ao diagnóstico mais precoce, cerca de 2,5 anos após instalação dos sintomas.

Pacientes acromegálicos com doença ativa, caracterizada por níveis cronicamente elevados de GH e IGF-1, apresentam taxas de mortalidade 2 a 4 vezes maior que a população em geral. Por

outro lado, pacientes com doença controlada e em remissão, que atingem a normalização nos níveis séricos de GH e IGF-1, apresentam taxas de mortalidade semelhantes à população em geral, independente do tempo de exposição prévia à doença (KOREK et al., 2011).

Na literatura encontramos diferentes critérios bioquímicos para remissão e as taxas de remissão publicadas dependem do critério adotado. A maior parte dos estudos apresenta resultados com base nos CA propostos em 2000, com um número ainda limitado de estudos apresentando taxas de remissão com base nos CN, mais estritos, propostos em 2010. A Tabela 1 resume as principais séries publicadas na literatura com resultados da CTE na acromegalia de acordo com diferentes critérios bioquímicos de remissão.

A invasão do seio cavernoso rende ao tumor hipofisário características de irresssecabilidade mesmo em mãos experientes, permanecendo como um dos maiores desafios ao neurocirurgião (KIM et al., 2009). Remanescentes tumorais no seio cavernoso podem manter a hipersecreção de GH e a consequente hipersecreção hepática de IGF-1, com necessidade de tratamento complementar (GIUSTINA et al., 2001). As atuais diretrizes do tratamento da acromegalia sugerem que em casos de invasão de seio cavernoso o tratamento medicamentoso possa ser considerado como primeira opção de tratamento (KATZNELSON et al., 2014). No entanto, o “*debulking*” tumoral (retirada parcial do tumor) deve ser considerado em tumores muito grandes que se associam com níveis séricos bastante aumentados de GH e IGF-1, pois isso melhora as taxas de controle da doença com o tratamento medicamentoso. Por outro lado, uma metanálise recentemente publicada mostrou que o tratamento pré-operatório com análogos da somatostatina pode melhorar as taxas de remissão da CTE (NUNES et al., 2015). Segundo Salaun et al. (1999), os fatores de pior prognóstico para cura cirúrgica na acromegalia são idade (pois em geral os tumores nos indivíduos com menos de 30 anos são maiores e mais agressivos), níveis de GH pré-operatório acima de 50µg/L, tamanho e grau de invasão do adenoma, status mono-hormonal na imunohistoquímica e a falta de resposta adequada ao teste de supressão com glicose no pós-operatório.

Tabela 1: índices de remissão em séries abordando o resultado cirúrgico em pacientes acromegálicos

| Séries | N de Casos | Critérios de remissão bioquímica | Índice de remissão no seguimento (micro/macro) | Técnica | Comentários |
|---------------------------------|------------|---|--|--------------------------|---|
| Abosch et al. (1998) | 254 | GH<5mU/l | 76% | Microscopia | |
| *Lissetet al (1998) | 73 | GH nadir <1,7µg/l | 24% (59/14) | Microscopia | |
| Ahmed et al (1999) | 139 | GH médio <5mU/l ou GH nadir <2mU/l | 68% | Microscopia | |
| Gittoes et al (1999) | 66 | GH médio <5mU/l ou GH nadir <2mU/l | 64% | Microscopia | |
| Shimon et al (2001) | 91 | GH nadir <2µg/l e/ou IGF-1 normal | 74% (84/64) | Microscopia | Adenomas maiores que 20 mm o índice de remissão foi de 20% |
| Bauregard et al (2003) | 99 | Gh nadir <1µg/L e/ou GH basal <2,5µg/L e IGF-1 normal | 63% (82/60) | Microscopia | Remissão no seguimento de 10 anos foi de 52% |
| Biermasz et al (2004) | 164 | GH médio <5mU/l ou GH nadir <2,5mU/l e IGF-1 normal | 66% | Microscopia | |
| *Bourdelot et al(2004) | 189 | GH<2,5 µg/L ou GH nadir <1µg/L ou IGF-1 normal | 49% | Microscopia | |
| Serri et al (2004) | 53 | IGF-1 normal | 64% | Microscopia | |
| Trepp et al (2005) ¹ | 69 | GH nadir <1µg/L e/ou GH basal <2,5µg/L e IGF-1 normal | 42% (80/39) | Microscopia | |
| Boeving et al (2006) | 28 | GH<2,5 µg/L ou GH nadir <1µg/L ou IGF-1 normal | 57% (-/55,5) | Microscopia | |
| *Carrasco et al. (2006) | 53 | GH nadir <1µg/L e/ou GH basal <2,5µg/L e IGF-1 normal | 28% | Microscopia | |
| Gondim et al (2010) | 67 | GH<2,5 µg/L ou GH nadir <1µg/L ou IGF-1 normal | 75% (86/72) | Endoscopia | Adenomas com invasão seio cavernoso foram excluídos do estudo |
| Hofstetter et al (2010) | 24 | GH nadir <0,4µg/L e/ou GH basal <1µg/L e IGF-1 normal | 46% (75/42) | Endoscopia | |
| *Demir O. et al (2012) | 60 | GH nadir <1µg/l e IGF-1 normal | 47% (50/47) | Microscopia | |
| Sanyal et al (2012) | 15 | GH nadir <1µg/dl e IGF-1 normal | 40% | Microscopia | 100% de macroadenomas |
| *van Bunderen et al (2013) | 30 | IGF-1 normal | 30% | Microscopia | Utilização de medicação pré op em alguns pacientes |
| Sala et al (2014) | 41 | GH nadir < 1µg/l e IGF-1 normal | 58,50% (75/48) | Microscopia | |
| Sun et al (2014) | 86 | GH nadir <0,4µg/L e IGF-1 normal | 52,5% (81,18/45,8) | Microscopia | |
| Sarkar et al (2014) | 113 | Gh nadir <0,4µg/L e/ou GH basal <1µg/L e IGF-1 normal | 31,9% | Microscopia + Endoscopia | |

*Séries com múltiplos cirurgias. Demais cirurgias únicas.

A definição de controle da doença após CTE não é baseada em critérios clínicos, mas sim na normalização dos níveis séricos de GH e IGF-1. Nos últimos 15 anos vários seminários reunindo endocrinologistas e neurocirurgiões dedicados ao tratamento da acromegalia foram realizados, resultando em diretrizes para orientar a abordagem diagnóstica e terapêutica da doença. A grande discussão é sobre qual dos parâmetros bioquímicos tem maior valor preditivo de morbidade e mortalidade, e quais os valores de corte devem ser utilizados para definição da atividade da doença.

Estudos antigos, baseados em dosagens séricas de GH com ensaios policlonais, mostravam que valores de GH basal $< 2,5 \mu\text{g/L}$ se associavam com normalização das taxas de mortalidade. Outros estudos, entretanto, sugeriam que os níveis de IGF-1 também seriam importantes e teriam melhor correlação com várias morbidades associadas com a acromegalia. Por exemplo, Alexopoulou et al. (2008) sugerem que os valores de IGF-1 são melhores preditores de doença ativa persistente. Em 2004, um estudo feito na Nova Zelândia por Holdaway e colaboradores, observou que com os novos ensaios monoclonais de dosagem de GH a taxa de mortalidade somente se comparava a da população geral com valores de GH basal ao redor de $1 \mu\text{g/L}$ (HOLDAWAY et al., 2004).

Na primeira diretriz publicada após workshop realizado na Itália em 1999, definiu-se como doença controlada aquela sem atividade clínica e com GH nadir no TOTG $< 1 \mu\text{g/L}$, bem como níveis normais de IGF-1, ajustados para sexo e idade do paciente. O valor de GH basal não foi explicitado, pois com a mudança de ensaios poli para monoclonais na prática clínica, não havia evidência de qual valor de corte se empregar. Mas sugeria-se, com base nos dados mais antigos, que esses valores fossem pelo menos $< 2,5 \mu\text{g/L}$ (GIUSTINA et al., 2000). Mais tarde, outras diretrizes sugeriram que o controle da doença deveria ser definido por GH basal $< 1 \mu\text{g/L}$ ou GH nadir no TOTG $< 0,4 \mu\text{g/L}$, associado com níveis normais de IGF-1 para idade (GIUSTINA et al., 2010).

Um ponto sempre controverso nas diretrizes é com relação ao seguimento dos pacientes com resultados de IGF-1 e GH discordantes, denominados nos CA como tendo doença inadequadamente controlada (GIUSTINA et al., 2000). Guinto et al. (2012) relataram discrepância

nos valores hormonais na ordem de 10 a 15%. No estudo ACROBEL, 24% dos pacientes apresentaram discrepância laboratorial utilizando-se valores normativos de IGF-1 ajustados para sexo e idade e valor de corte de GH < 2µg/L (ALEXOPOULOU et al., 2008). Em algumas séries essa discrepância chega próxima a 40% (SHIN et al., 2013). Enquanto há relatos de normalização dos níveis de IGF-1 três a quatro dias após a completa remoção tumoral, outras séries demonstram regularização com atrasos de um ano ou mais anos após a CTE (SHIN et al., 2010). Brzana et al. (2012) relataram taxas de discordância menores 2 a 5 anos após CTE sem tratamento medicamentoso e/ou radioterápico associado. A maioria das séries preconiza um seguimento periódico pós-operatório para vigilância clínica, radiológica e laboratorial em casos de discordância (KIM et al., 2009; CLEMMONS, 2010).

Existem vários problemas relacionados com a dosagem de GH e de IGF-1. Primeiro, a molécula de GH não é homogênea, havendo uma variedade de isoformas moleculares na circulação que podem exibir diferenças de imunoreatividade e bioatividade. Existem diferentes ensaios para dosagens de GH, com calibradores, desempenho e acurácia diferentes, conferindo grande variabilidade entre eles na determinação dos níveis de GH (BOGUSZEWSKI et al., 1997). Esses, por sua vez, podem sofrer influência de sexo, idade, índice massa corpórea, uso de medicações concomitantes e doenças concomitantes. Além disso, a dinâmica da secreção hipofisária de GH pode permanecer alterada no pós-operatório, e contribuir para a variabilidade nas dosagens hormonais. Todos esses fatores também podem influenciar os ensaios e as dosagens de IGF-1; porém, um dos fatores mais impactantes neste caso é a correta definição de valores de normalidade para as diferentes faixas etárias e para cada ensaio utilizado. Para minimizar os problemas referentes às dosagens hormonais, as diretrizes da *Endocrine Society* publicadas no ano passado sugerem que um paciente seja sempre acompanhado com dosagens feitas pelo mesmo ensaio de GH e IGF-1 (KATZNELSON et al., 2014).

Nos casos de acromegalia causada por microadenomas, a taxa de controle bioquímico da doença varia entre 75-95% nos centros médicos especializados, enquanto nos pacientes com

macroadenomas não invasivos a taxa cai para 40-68%, sendo ainda menores em tumores invasivos, particularmente aqueles que invadem os seios cavernosos. As principais complicações associadas à cirurgia são fístula liquórica, infecção e hipopituitarismo, também relacionadas a fatores anatômicos e a experiência do cirurgião (MELMED et al., 2009; NOMIKOS et al., 2005).

Nosso grupo publicou há alguns anos uma primeira análise dos resultados cirúrgicos obtidos com um único neurocirurgião e equipe neuroendócrina dedicada a patologia selar, comparando nossos resultados com aquele de 10 séries publicadas na literatura (BOEVING et al., 2006). Nossa taxa de remissão e controle da acromegalia após CTE foi de 57%, utilizando-se CA com um seguimento médio de 21,4 meses e com 96,4% dos tumores classificados como macroadenomas, sendo 85,7% com algum grau de invasão. Sete dos 28 pacientes foram operados duas vezes, com remissão da doença em 71,5% dos casos reoperados. Nossos resultados foram similares aos publicados até então, e maiores do que nas séries onde vários cirurgiões realizaram os procedimentos (66% vs 49%; $p < 0,05$). Invasão de seio cavernoso e presença de desvio da haste hipofisária foram fatores associados com piores resultados no nosso estudo piloto.

3- PACIENTES E MÉTODOS

3.1-SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram estudados retrospectivamente 141 pacientes adultos, de ambos os sexos, com diagnóstico de acromegalia confirmado através de sintomas e sinais clínicos associados com GH e IGF-1 elevado e ressonância magnética (RM) mostrando lesão expansiva selar, acompanhados no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2011 na Unidade de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clinicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR). Foram obedecidos os seguintes critérios para inclusão dos pacientes no estudo: (1) disponibilidade de exame de RM no pré-operatório; (2) disponibilidade de dosagens de GH basal e IGF-1 nos períodos pré e pós-operatórios; (3); CTE realizada pela mesma equipe neurocirúrgica, sob responsabilidade do Prof. Dr. Luis Alencar Biurrum Borba; (4) ausência de tratamento medicamentoso e/ou radioterápico previamente ao tratamento neurocirúrgico. Oitenta e sete pacientes não preencheram um ou mais dos critérios de inclusão, sendo que a amostra final estudada foi formada por 54 pacientes.

A avaliação do sucesso terapêutico foi realizada em tempos diferentes. No curto prazo, após 3 meses da CTE, com dosagens séricas de GH basal, GH nadir no TOTG (quando disponível) e IGF-1. Os resultados na avaliação de curto prazo foram relacionados com os resultados obtidos no longo prazo, com no mínimo 12 meses de seguimento pós-operatório. O grupo de estudo foi classificado de acordo com as dosagens hormonais em (1) Doença controlada (DC): GH basal e IGF-1 normais; (2) Doença não controlada (DNC): GH basal e IGF-1 elevados; (3) Discordância bioquímica: GH normal e IGF-1 alterado (DB I); e (4) GH alterado e IGF-1 normal (DB II). Essa classificação foi feita utilizando-se dois valores de corte para GH basal e/ou GH nadir no TOTG: critério novo (CN): GH basal < 1µg/L e/ou GH nadir < 0,4 µg/Le critério antigo (CA): GH basal < 2,5µg/L e/ou GH nadir < 1,0µg/L. Em 3 pacientes submetidos a uma segunda intervenção cirúrgica, os dados analisados no estudo foram aqueles relacionados ao segundo procedimento. Não houve registro de recidiva tumoral. Outros fatores relacionados com as taxas de sucesso no controle

bioquímico da acromegalia foram a curva de aprendizado do cirurgião (5 anos iniciais vs 5 anos finais), parâmetros epidemiológicos (sexo, idade), laboratoriais (valores de GH basal e IGF-1pré-operatórios) e características do tumor no exame de imagem.

3.2-DOSAGENS LABORATORIAIS

As dosagens de GH e IGF-1 foram realizadas de acordo com a rotina de atendimento e os métodos variaram conforme o laboratório onde as amostras foram processadas. Assim, o GH foi dosado pelos métodos de quimioluminescência e imunorradiométrico, enquanto os valores de IGF-1 foram determinados através de radioimunoensaio, quimioluminescência e imunorradiométrico. As faixas de referência de normalidade do IGF-1 para idade foram consideradas de acordo com o método de análise e as informações do fabricante. Devido a variabilidade inter- e intra-ensaios, consideramos normais níveis séricos de IGF-1 até 1,3 vezes acima do limite superior da normalidade (ULN, do inglês *upper limit of normal*) para idade do paciente.

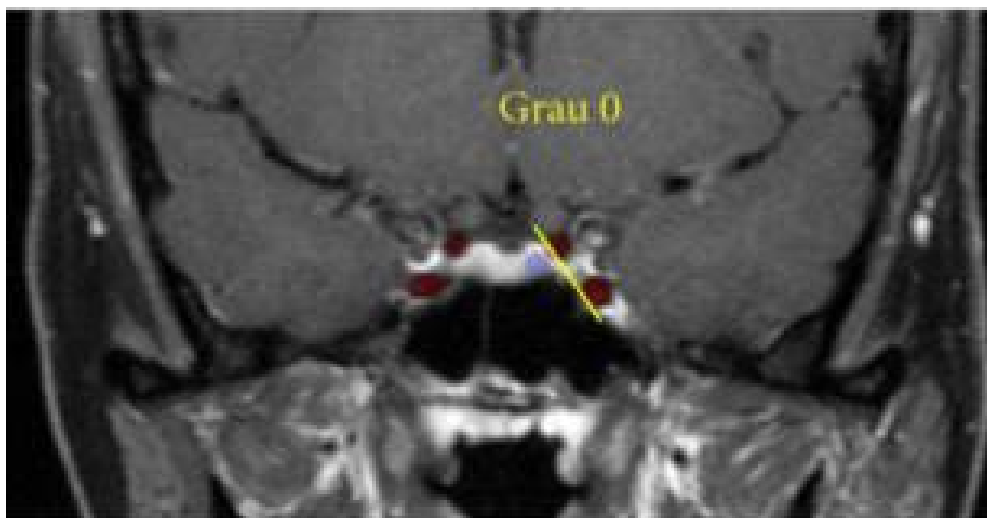
Foram coletados os dados referentes às dosagens laboratoriais basais de GH, GH nadir no TOTG (quando disponíveis) e IGF-1 no período pré e pós-operatório. Os valores considerados foram sempre os das últimas dosagens antes da data da cirurgia, após 3 meses da cirurgia e das últimas dosagens no seguimento após CTE ou antes do início de tratamento adjuvante. O seguimento no pós-operatório se deu de forma trimestral até atingir o controle da doença por duas mensurações consecutivas. A partir de então foram realizadas avaliações semestrais ou anuais. O início de terapia adjuvante a qualquer momento do seguimento (radioterapia ou medicamentosa) definiu insucesso cirúrgico e o paciente foi classificado como DNC.

3.3-IMAGEM

Todas as RM de hipófises disponíveis para avaliação retrospectiva dos pacientes incluídos no estudo haviam sido realizadas em aparelhos de 1,5 Tesla modelo Magnetom da Siemens™ em cortes coronais e sagitais. Os tumores foram classificados como microadenomas ou

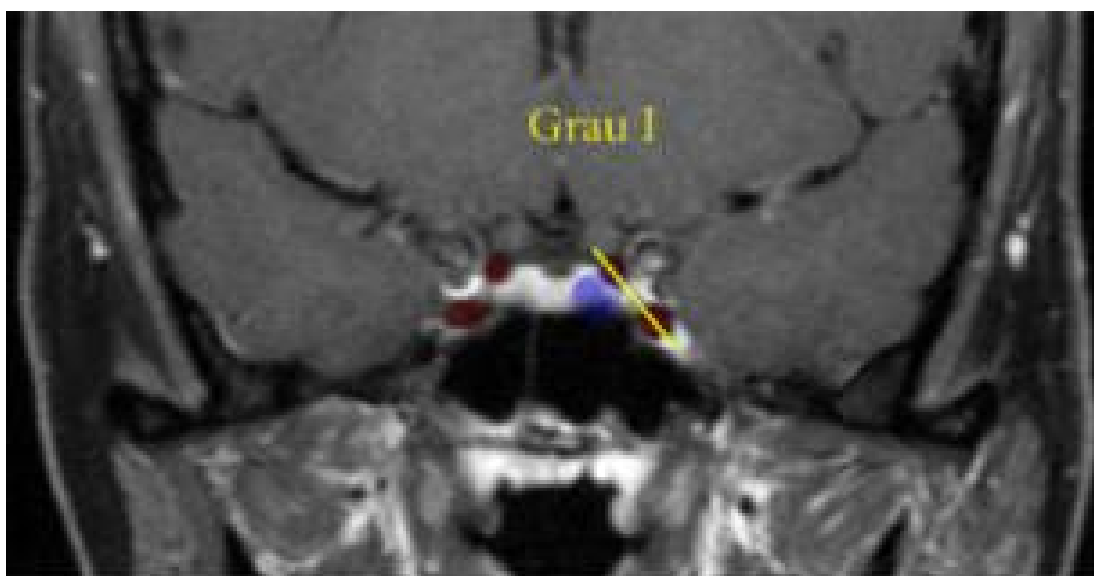
macroadenomas quando < 1 cm ou ≥ 1 cm, respectivamente. As imagens analisadas foram classificadas de acordo com os critérios propostos por Knosp (KNOSP *et al.*, 1993). Grau 0: adenoma hipofisário sem qualquer sinal de invasão do seio cavernoso, com realce de todo o compartimento venoso (Figura 1);

Fig.1: Ilustração KNOSP grau 0



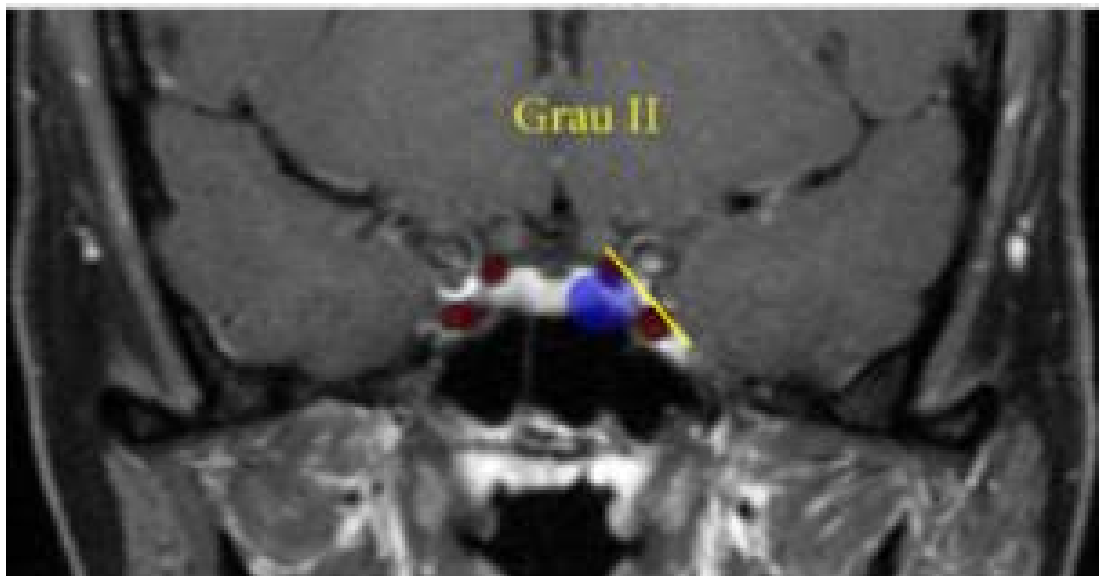
Grau I: a tangente medial do seio cavernoso é ultrapassada, mas a extensão do tumor não vai além da linha intercarotídea desenhada entre o centro da artéria carótida interna (ACI) intra e supracavernosa;

Fig.2: Ilustração KNOSP grau I



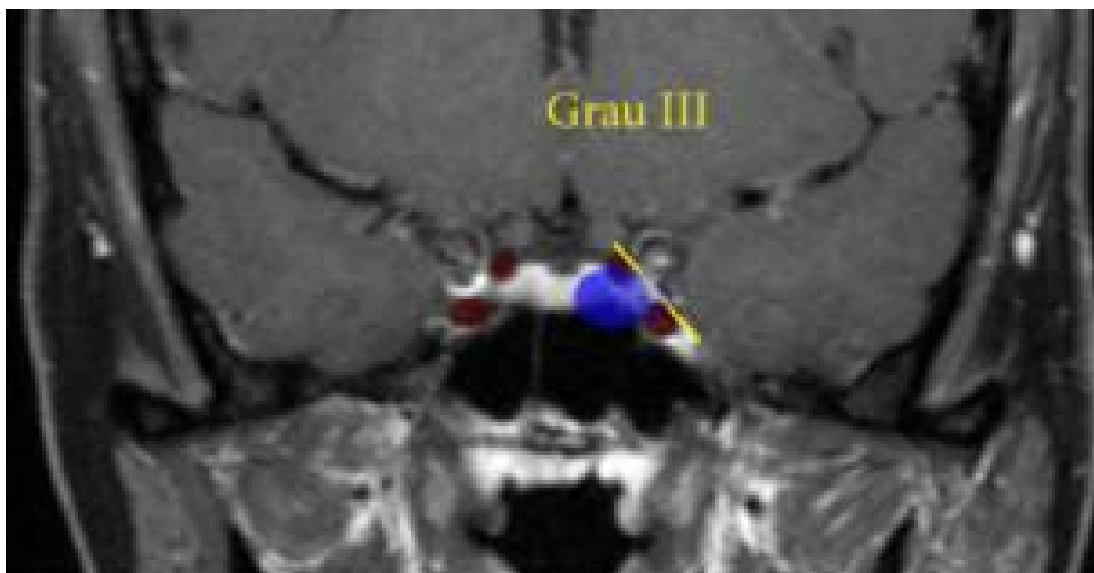
Grau II: o tumor se estende além da linha intercarotídea, mas não ultrapassa a tangente lateral da ACI intra e supracavernosa;

Fig.3: Ilustração KNOSP grau II



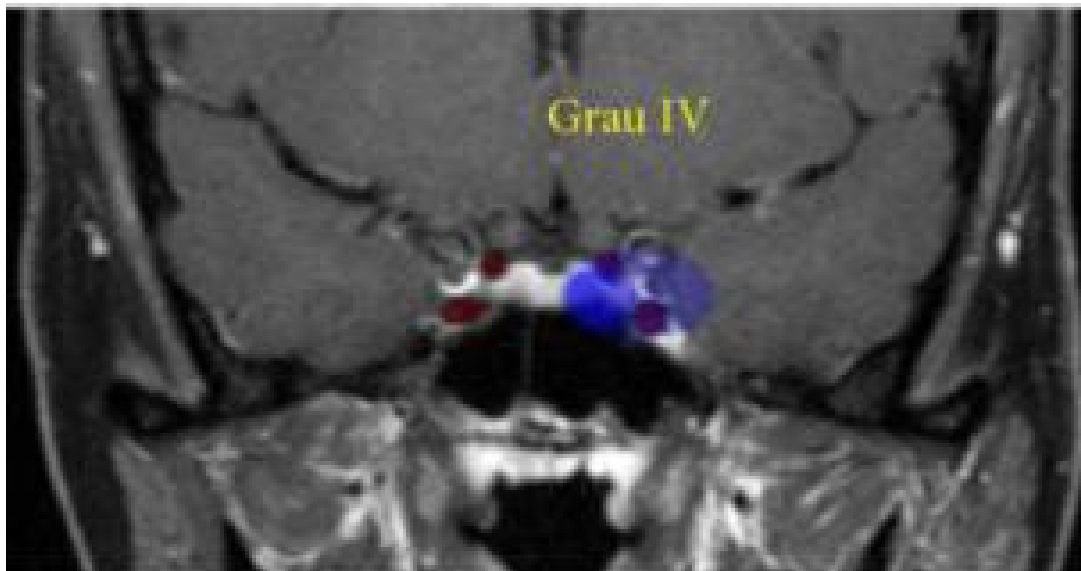
Grau III: o tumor ultrapassa a tangente lateral da ACI intra e supracavernosa;

Fig.4: Ilustração KNOSP grau III.



Grau IV: o tumor envolve toda a circunferência da ACI intracavernosa.

Fig.5: Ilustração KNOSP grau IV.



3.4- ANÁLISE ESTATÍSTICA

As características epidemiológicas quantitativas foram descritas com uso de média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo para as variáveis quantitativas, e frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas. Para as variáveis não paramétricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para variáveis categóricas foi utilizado o teste de McNemar. Regressão logística produzindo odds ratios e intervalo de confiança de 95% foi utilizado para identificar preditores de remissão. A condição de independência entre dois grupos de variáveis foi analisada através do teste de razão de verossimilhança. O software utilizado para as análises foi o SPSS 20.0. (KLEINBAUM, 1996; KIRKWOOD&STERNE, 2006). Valores de $P < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4-RESULTADOS

4.1- GRUPO DE ESTUDO

A Tabela 2 apresenta as principais características do grupo de estudo. Dos 54 pacientes incluídos na análise final, 30 eram homens e 24 eram mulheres, com idade média no momento da cirurgia de $41,5 \pm 12,3$ anos (mediana 41 anos, variação 10-70). Macroadenomas hipofisários constituíram 90,7% da amostra, sendo que de acordo com a classificação de Knosp, 6 adenomas eram grau 0, 14 grau I, 14 grau II, 12 grau III e 8 grau IV. O tempo médio de seguimento após a CTE foi de $50,2 \pm 37,4$ meses (mediana 40 meses, variação 12-143).

Tabela 2. Características do grupo de estudo.

| Variável | Descrição (N = 54) |
|------------------------------------|--------------------|
| Sexo, n (%) | |
| Feminino | 24 (44,4) |
| Masculino | 30 (55,6) |
| Idade (anos) | |
| média (DP) | 41,5 (12,3) |
| mediana (mín.; máx.) | 41 (10; 70) |
| Tamanho, n (%) | |
| Micro (< 10 mm) | 5 (9,3) |
| Macro (\geq 10 mm) | 49 (90,7) |
| Knosp, n (%) | |
| 0 | 6 (11,1) |
| 1 | 14 (25,9) |
| 2 | 14 (25,9) |
| 3 | 12 (22,2) |
| 4 | 8 (14,9) |
| Tempo de seguimento (meses) | |
| média (DP) | 50,2 (37,4) |
| mediana (mín.; máx.) | 40 (12; 143) |

As Tabelas 3 e 4 apresentam as características pré-operatórias do grupo de estudo de acordo com a classificação pós-operatória da atividade da doença no longo prazo, utilizando-se os CA e os CN, respectivamente.

Tabela 3: Características pré-operatórias do grupo de estudo de acordo com a classificação pós-operatória da atividade da doença no longo prazo, utilizando-se os critérios antigos (CA: GH basal < 2,5 µg/L e IGF-1 normal).

| Variável | DC (n=32) | DB I (n=2) | DB II (N=0) | DNC (n=20) |
|--------------------------|---------------|--------------|-------------|---------------|
| Idade na cirurgia (anos) | 42,9 ± 14,2 | 35,0 ± 24,7 | - | 39,0 ± 11,4 |
| Seguimento (meses) | 55,5 ± 40,8 | 25,5 ± 29,0 | - | 58,4 ± 29,9 |
| GH (µg/L) | 19,0 ± 15,5 | 13,9 ± 6,3 | - | 22,5 ± 17,8 |
| IGF-1 (µg/L) | 777,8 ± 176,8 | 664,5 ± 38,9 | - | 824,9 ± 265,2 |
| ULN-IGF-1 (%)* | 112,3 ± 89,8 | 65,6 ± 16,0 | - | 117,4 ± 92,5 |
| KNOSP 0 | 6 (11,1%) | 0 | - | 0 |
| KNOSP I | 14 (25,9%) | 0 | - | 0 |
| KNOSP II | 10 (18,5%) | 0 | - | 4 (7,41%) |
| KNOSP III | 1 (1,9%) | 2 (3,7%) | - | 9 (16,7%) |
| KNOSP IV | 0 | 0 | - | 8 (14,8%) |

*Considerou-se elevado valor de IGF-1 1,3 vezes acima do ULN (*upper limit of normal*) para idade
 DC: doença controlada (GH e IGF-1 normais); DNC: doença não controlada (GH e IGF-1 elevados); DB: discrepância bioquímica; DB I (GH normal e IGF-1 alterado; DB II (GH alterado e IGF-1 normal).

Tabela 4: Características pré-operatórias do grupo de estudo de acordo com a classificação pós-operatória da atividade da doença no longo prazo, utilizando-se os critérios novos (CN: GH basal <1,0 µg/L e IGF-1 normal).

| Variável | DC (n=27) | DB I (n=0) | DB II (n=1) | DNC (n=26) |
|--------------------------|---------------|------------|-------------|---------------|
| Idade na cirurgia (anos) | 40,8 ± 10,6 | - | 50 | 46,8 ± 9,1 |
| Seguimento (meses) | 46,0 ± 39,3 | - | 12 | 57,9 ± 31,5 |
| GH (µg/L) | 19,7 ± 17,9 | - | 14,9 | 33,4 ± 28,8 |
| IGF-1 (µg/L) | 826,2 ± 267,3 | - | 493 | 844,9 ± 193,9 |
| ULN-IGF-1 (%)* | 124,6 ± 99,2 | - | 48,6 | 132,5 ± 101,7 |
| KNOSP 0 | 6 (11,1%) | - | 0 | 0 |
| KNOSP I | 14 (25,9%) | - | 0 | 0 |
| KNOSP II | 7(12,9%) | - | 0 | 7 (12,9%) |
| KNOSP III | 0 | - | 1 (1,9%) | 11 (20,4%) |
| KNOSP IV | 0 | - | 0 | 8 (14,8%) |

*Considerou-se elevado valor de IGF-1 1,3 vezes acima do ULN (*upper limit of normal*) para idade.
 DC: doença controlada (GH e IGF-1 normais); DNC: doença não controlada (GH e IGF-1 elevados); DB: discrepância bioquímica; DB I (GH normal e IGF-1 alterado; DB II (GH alterado e IGF-1 normal).

4.2- AVALIAÇÃO LABORATORIAL PÓS-CIRÚRGICA DE CURTO PRAZO

Na avaliação realizada 3 meses após a CTE, empregando os CA de remissão, 25 (46,3%) dos pacientes foram classificados como tendo DC, 19 (35,2%) como DNC, 9 (16,7%) como DB I e 1 (1,9%) como DB II. Pelos CN, 15 (27,8%) dos pacientes foram classificados como tendo DC, 25 (46,3%) como DNC, 3 (5,6%) como DB I e 11 (20,4%) como DB II.

4.3- AVALIAÇÃO LABORATORIAL PÓS-CIRÚRGICA DE LONGO PRAZO

Todos os pacientes com DC e DNC na avaliação de curto prazo mantiveram a classificação no longo prazo, tanto pelos CA como pelo CN. Entre os 9 pacientes inicialmente classificados como DB I pelo CA, 6 foram reclassificados no seguimento como DC (tempo médio de $6,8 \pm 1,3$ meses), 1 como DNC (em 9 meses) e 2 permaneceram com a mesma classificação (tempo médio de $40 \pm 1,4$ meses). O único paciente DB II pelo CA evoluiu para DC em 6 meses de seguimento.

Pelos CN, os 3 pacientes do grupo DB I evoluíram para DC dentro de um período de $7,3 \pm 2,3$ meses, ao passo que dos 11 do grupo DB II, 9 mudaram para DC (tempo médio $7 \pm 1,3$ meses), 1 evoluiu para DNC (em 9 meses) e 1 paciente manteve-se classificado como DB II (após 14 meses de seguimento).

Ao confrontarmos os resultados cirúrgicos, o percentual de DC foi estatisticamente ($p < 0,001$) menor pelos CN (50%) em relação aos CA (59,3%).

Entre os 26 pacientes com DNC pelos CN, quinze estavam em tratamento com análogos da somatostatina, um estava recebendo cabergolina e cinco pegvisomanto. Cinco necessitaram de terapia farmacológica combinada para tentativa de controle da doença. Tratamento radioterápico foi indicado para dois pacientes.

4.4- AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E RADIOLÓGICA PÓS-OPERATÓRIA

Com relação ao tamanho tumoral, houve cura em 80% (4/5) dos microadenomas seguindo tanto os CA quanto os CN. Nos macroadenomas o índice de controle da doença foi de 46,9% (23/49) com CN e 57,1% (28/49) com CA. Apesar da diferença percentual, não encontramos diferença estatisticamente significativa. Outras variáveis testadas em nossa série, como sexo, idade e tamanho, não se associaram com os resultados cirúrgicos.

Entre as características estudadas que poderiam influenciar os resultados cirúrgicos, somente o grau de agressividade do tumor determinado pela classificação de Knosp teve relação significativa com os resultados ($p < 0,001$). Seguindo os CA, observamos que todos os pacientes classificados em grau 0 ($n=6$) e grau I ($n=14$) apresentaram DC. Dos 14 com grau II e dos 12 com grau III, 10 e 1 foram classificados como DC, respectivamente. Nenhum paciente com grau IV teve DC (Tabela 5). Usando os CN, DC foi observada em todos pacientes com graus 0 e I, sete pacientes com grau II e em nenhum com graus III e IV (Tabela 6).

Tabela 5. Classificação da atividade bioquímica da doença utilizando-se critérios antigos (CA: GH basal $< 2,5 \mu\text{g/L}$ e IGF-1 normal) em relação aos graus de invasão tumoral determinado pela classificação de Knosp

| Atividade da doença | Knosp 0 | Knosp I | Knosp II | Knosp III | Knosp IV |
|---------------------|------------|------------|-------------|--------------|-------------|
| DC | 6 | 14 | 10 | 1 | 0 |
| DNC | 0 | 0 | 4 | 9 | 8 |
| DB I | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| DB II | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

DC: doença controlada (GH e IGF-1 normais); DNC: doença não controlada (GH e IGF-1 elevados); DB: discrepância bioquímica; DB I (GH normal e IGF-1 alterado; DB II (GH alterado e IGF-1 normal).

Tabela 6. Classificação da atividade bioquímica da doença utilizando-se critérios novos (CN: GH basal < 1,0 µg/L e IGF-1 normal) em relação aos graus de invasão tumoral determinado pela classificação de Knosp

| Atividade da doença | Knosp 0 | Knosp I | Knosp II | Knosp III | Knosp IV |
|----------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| DC | 6 | 14 | 7 | 0 | 0 |
| DNC | 0 | 0 | 7 | 11 | 8 |
| DB I | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| DB II | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |

DC: doença controlada (GH e IGF-1 normais); DNC: doença não controlada (GH e IGF-1 elevados); DB: discrepância bioquímica; DB I (GH normal e IGF-1 alterado); DB II (GH alterado e IGF-1 normal).

4.5-EXPERIÊNCIA DA EQUIPE CIRÚRGICA

A fim de analisar o impacto da curva de experiência da equipe cirúrgica, dividimos a análise dos resultados em 2 quinquênios: os primeiros 5 anos (2001-2006) e os últimos 5 anos (2007-2011). No primeiro quinquênio foram realizadas 18 CTE contra 36 no segundo período.

No período 2001-2006, de acordo com os CA, contabilizamos 6 pacientes com DC (2 Knosp 0; 1 Knosp I; 2 Knosp II; 1 Knosp III) e 12 com DNC (8 Knosp III e 4 Knosp IV). De acordo com os CN, tivemos 3 pacientes com DC (2 Knosp 0 e 1 Knosp I) e 15 com DNC (2 Knosp II, 9 Knosp III e 4 Knosp IV).

No período 2007-2011, de acordo com os CA, 26 pacientes tiveram DC (4 Knosp 0; 13 Knosp I; 8 Knosp II e 1 Knosp III), 2 pacientes tiveram DBI (ambos Knosp III) e 8 tiveram DNC (4 Knosp II e 4 Knosp IV). De acordo com CN, 24 pacientes tiveram DC (4 Knosp 0; 13 Knosp I; 7 Knosp II), 1 paciente DB II (Knosp III) e 11 pacientes DNC (5 Knosp II, 2 Knosp III e 4 Knosp IV).

Verificamos diferença estatisticamente significativa em relação à prevalência de DC entre os dois quinquênios, com maior número de pacientes com DC nos últimos 5 anos. Ao utilizarmos os CA 6 pacientes atingiram o status de DC nos primeiros 5 anos (33,3%) enquanto que nos cinco anos subsequentes houve controle de 26 pacientes (72,2%) conforme tabela 7.

A mesma análise foi feita com os CN. Nos primeiros cinco anos 3 pacientes (16,7%) foram classificados como DC e no ultimo quinquênio 24 pacientes (66,7%) atingiram DC (tabela 8).

Tabela 7. Resultados da cirurgia transesfenoidal na acromegalia de acordo com a curva de experiência da equipe neurocirúrgica (1-5 anos vs 5-10 anos) avaliados pela atividade da doença e pelo grau de invasão tumoral pela classificação de Knosp com os critérios antigos (CA).

| Variável | Experiência | | | | Total | | p |
|-----------------------|-------------|------|-------------|------|-------|------|--------|
| | 1 a 5 anos | | 5 a 10 anos | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Status da doença (CA) | | | | | | | 0,004# |
| DC | 6 | 33,3 | 26 | 72,2 | 32 | 59,3 | |
| DNC | 12 | 66,7 | 8 | 22,2 | 20 | 37,0 | |
| DB I | 0 | 0,0 | 2 | 5,6 | 2 | 3,7 | |
| DB II | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| KNOSP | | | | | | | 0,006* |
| 0 | 2 | 11,1 | 4 | 11,1 | 6 | 11,1 | |
| I | 1 | 5,6 | 13 | 36,1 | 14 | 25,9 | |
| II | 2 | 11,1 | 12 | 33,3 | 14 | 25,9 | |
| III | 9 | 50,0 | 3 | 8,3 | 12 | 22,2 | |
| IV | 4 | 22,2 | 4 | 11,1 | 8 | 14,8 | |
| Total | 18 | 100 | 36 | 100 | 54 | 100 | |

Teste da razão de verossimilhanças; * Teste Mann-Whitney

Tabela 8. Resultados da cirurgia transesfenoidal na acromegalia de acordo com a curva de experiência da equipe neurocirúrgica (1-5 anos vs 5-10 anos) avaliados pela atividade da doença e pelo grau de invasão tumoral pela classificação de Knosp com os critérios novos (CN).

| Variável | Experiência | | | | Total | | p |
|-----------------------|-------------|------|-------------|------|-------|------|--------|
| | 1 a 5 anos | | 5 a 10 anos | | | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Status da doença (CN) | | | | | | | 0,001# |
| DC | 3 | 16,7 | 24 | 66,7 | 27 | 50,0 | |
| DNC | 15 | 83,3 | 11 | 30,6 | 26 | 48,1 | |
| DB I | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |
| DB II | 0 | 0,0 | 1 | 2,8 | 1 | 1,9 | |
| KNOSP | | | | | | | 0,018* |
| 0 | 2 | 11,1 | 4 | 11,1 | 6 | 11,1 | |
| I | 1 | 5,6 | 13 | 36,1 | 14 | 25,9 | |
| II | 2 | 11,1 | 12 | 33,3 | 14 | 25,9 | |
| III | 9 | 50,0 | 3 | 8,3 | 12 | 22,2 | |
| IV | 4 | 22,2 | 4 | 11,1 | 8 | 14,8 | |
| Total | 18 | 100 | 36 | 100 | 54 | 100 | |

Teste da razão de verossimilhanças; * Teste Mann-Whitney

4.6- AVALIAÇÃO DAS COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS ESTRUTURAIS

A análise retrospectiva revelou as seguintes complicações cirúrgicas no grupo de estudo: paresia temporária unilateral do VI par craniano em 2 pacientes (3,7%), ambos portadores de macroadenomas com invasão do seio cavernoso; infecção de sítio cirúrgico com drenagem nasal purulenta em 1 paciente (1,8%), tratado com antibióticos de forma resolutive, e fistula liquórica em 2 pacientes (3,7%).

Dos cinco pacientes que evoluíram com complicações estruturais, 80% (n=4) ocorreram nos primeiros cinco anos desta série, quando aproximadamente um terço das neurocirurgias foi realizada (n=18). Nos cinco anos seguintes, somente um caso de paresia temporária do VI par craniano ocorreu associado à invasão do seio cavernoso.

5- DISCUSSÃO

A CTE na acromegalia é capaz de oferecer um rápido e permanente controle dos níveis séricos de GH e IGF-1, bem como, aliviar sintomas causados pelo efeito massa do tumor. As taxas de cura da acromegalia após CTE, seja por microscopia ou microcirurgia transesfenoidal endoscópica, são superiores a 85% em microadenomas e variam entre 40 a 50% para macroadenomas. A maioria dos tumores com invasão de seio cavernoso não são completamente ressecáveis pelo procedimento cirúrgico, reduzindo drasticamente as taxas de sucesso nessas situações, que correspondem a um número significativo de casos de acromegalia (KATZNELSON et al., 2014). Esses resultados, no entanto, são provenientes dos dados publicados vindos de centros de referência com grande experiência na abordagem desses pacientes.

Neste estudo, 32 de 54 pacientes acromegálicos (59,3%) preencheram os CA de remissão da doença após CTE, percentual maior do que os 27/54 (50%) encontrados com os CN, mais rígidos com relação aos valores de GH que devem ser alcançados após a terapia cirúrgica. Pacientes antes considerados curados ou em DB com os CA foram reclassificados em outros status com a maior rigorosidade dos CN, como proposto nas diretrizes mais recentes (KATZNELSON et al., 2014).

Assim nos parece imprescindível atentar para os critérios utilizados como definidores de cura e não apenas para o percentual relatado. Mesmo publicações recentes não utilizam os critérios mais estritos de 2010. No estudo de Evran et al (2014) realizou-se estudo retrospectivo dos últimos 20 anos avaliando os resultados de um único centro. No entanto, os critérios de cura adotados foram os CA. Houve apenas 4 pacientes com definição de cura dentre os 62 avaliados após tratamento cirúrgico, sendo que destes oito eram microadenomas e os demais macroadenomas. É possível que o baixo índice de cura com cirurgia possa ser ainda menor se utilizados os CN. Publicações após 2010 como a de Sanyal et al. (2012) tendem a utilizar os CN. Nesta publicação houve avaliação de 15 pacientes de forma retrospectiva entre 2007 e 2011. Todos os pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico transesfenoidal, seguidos no mesmo centro de atenção terciária e na sua

totalidade possuíam macroadenomas. Embora limitado pelo baixo número de casos, o índice de cura registrado nesta série indiana foi de 40% pelos CN, abaixo do encontrado em nossa série.

Os resultados por nós obtidos através de microcirurgia são comparáveis a séries realizadas com técnicas endoscópicas. A série de Shin et al. (2013) apresenta um índice de remissão somente com cirurgia endoscópica e utilizando-se os CN de 50,9% nos 53 pacientes avaliados, sendo 88,2% de macroadenomas. Na já citada série de Van Rompaey et al. (2013), 20 dos 35 (57%) pacientes avaliados atingiram índice geral de cura, índices comparáveis aos nossos quando utilizamos CA. Os critérios para cura foram definidos como sendo o valor de GH inferior a 2 µg/L e/ou valores de IGF-1 normal para idade e sexo. Cinco dos 35 pacientes apresentaram microadenomas e no levantamento de resultados de 1993 a 2009 também obtiveram 80% de cura nas lesões assim classificadas embora com menor grupo de estudo e limites laboratoriais mais amplos. A série de Wang et al. (2012), a exemplo do nosso estudo, também utilizou ambos os critérios: CA e CN. Neste estudo não houve mudança do índice de remissão nos 43 pacientes acromegálicos avaliados. Houve controle da doença em 27 pacientes (67%) ao utilizar-se tanto os CA e/ou os CN. Enquanto na nossa série houve registro de apenas 5 microadenomas dentre 54 pacientes, na série de Wang e colaboradores foram 13 em 43 casos, com 77% de cura neste subgrupo de pacientes. Já nos macroadenomas houve um índice de cura de 63% com os CN.

A avaliação do resultado terapêutico na acromegalia não se baseia em dados clínicos, e sim em critérios bioquímicos, com objetivo final de normalizar os níveis elevados de GH e IGF-1 que caracterizam a doença em atividade. No entanto, a interpretação do que seriam “valores normais” de GH e IGF-1 está ainda sujeita a muitas controvérsias. Exames de avaliação do GH logo no dia subsequente à cirurgia não são recomendados, uma vez que níveis elevados de GH podem refletir somente estresse cirúrgico. O declínio de IGF-1 é mais lento comparado ao de GH. Níveis de IGF-1 determinados após 12 semanas da cirurgia geralmente refletem remissão cirúrgica. No caso de haver declínio, mas não normalização nos níveis séricos de IGF-1, deve se repetir o exame levando-se em conta a variabilidade dos testes existentes (KATZNELSON et al., 2014).

Além do controle de volume tumoral, um dos objetivos da terapia do paciente acromegálico é manter os níveis de GH e IGF-1 dentro da normalidade, os quais estão associados a menor morbimortalidade. Os benefícios de se manter um controle através de critérios bioquímicos mais rígidos, como os propostos pelos CN, envolvem a detecção precoce da recorrência ou manutenção da atividade da doença a fim de instituir o mais rápido possível o tratamento adjuvante medicamentoso e/ou radioterápico. Como até 20% dos pacientes que obtiveram remissão bioquímica pós-operatória apresentarão recorrência, uma monitorização laboratorial cuidadosa é fundamental. A orientação da Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos é de que todos os pacientes devem ter a dosagem de IGF-1 pelo menos uma vez ao ano, no mínimo, uma vez que recorrências são reportadas até 10-20 anos após a cura cirúrgica (SILVERSTEIN, 2015).

Embora haja relatos de normalização de IGF-1 no período de 3 a 4 dias após a ressecção completa do adenoma produtor de GH, níveis séricos de IGF-1 e GH podem flutuar ao longo do tempo e podem ser influenciados por vários fatores, resultando em tempo médio maior para normalização após CTE em alguns pacientes (BONERT, 2009). Abosch et al. (1998) utilizando como critério de cura um valor de GH basal < 5 ng/ml e considerando o período de curto seguimento de 30 dias atingiu um índice de remissão de 76% (129) dos 254 pacientes acromegálicos avaliados. Houve persistência de doença ativa em 61 pacientes. Nos 129 pacientes em que foi possível o seguimento de longo prazo, 120 mantiveram o critério de remissão proposto em um seguimento médio de 95 meses. Shin et al. (2013) utilizando-se dos critérios mais estritos de 2010 (CN) em 46 pacientes acromegálicos sem doença residual na RM selar, verificaram que 59% dos pacientes que evoluíram com DC apresentaram regularização dos níveis de IGF-1 aos 3 meses, enquanto os demais apresentaram regularização em um tempo médio de 10 meses. Na série de Espinosa de los Monteros et al. (2006) com 126 pacientes, houve um atraso médio na normalização do IGF-1 de até 11,6 meses após tratamento cirúrgico, período no qual os pacientes foram acompanhados sem intervenção terapêutica adjuvante. Nesta série, dos 17 pacientes classificados como DB, 7 se mantiveram na mesma classificação em todo o seguimento, 6

evoluíram para DC e 4 para DNC utilizando-se os CA. A discrepância de valores se dá, na maioria das vezes, com aumento de IGF-1 e valores de GH dentro da normalidade. Níveis normais de IGF-1 e valores alterados de GH são muito infrequentes – fato observado em nosso estudo (SILVERSTEIN, 2015). Em nossa série, na avaliação 3 meses após CTE, a taxa de DC caiu de 46,3% (25 pacientes) pelos CA para 27,8% (15 pacientes) pelos CN; as taxas de DNC foram de 35,2% para os CA e 46,3% para os CN. Já 70% dos pacientes classificados em DB pelos CA e 85,7% pelos CN evoluíram para DC no longo prazo. O índice de DB é similar ao encontrado na série de Elias *et al* (2010): 17,33% (13 de 75 pacientes) considerando valor de IGF-1 normal para sexo e idade e GH nadir pós estímulo de glicose de $\leq 1 \mu\text{g/L}$. O estudo ACROBEL analisou 229 pacientes e destes 55 (24%) apresentaram DB. No entanto o valor de GH utilizado como critério de cura foi de $2 \mu\text{g/L}$ – valor que pode ser considerado muito alta pelas recentes diretrizes (ALEXOPOULOU *et al.*, 2008). Na série de Brzna *et al.* (2012) houve discordância bioquímica em 24% dos 54 pacientes avaliados no seguimento curto após os 3 meses da terapia cirúrgica e essas discordâncias se mantiveram no seguimento a longo prazo médio de 3 anos com a utilização dos CN. Tendo em vista as possíveis variabilidades e interferências nas dosagens de IGF-1 e GH, nossos achados corroboram a proposta para que um paciente classificado com DB na fase pós-operatória inicial, especialmente aqueles com queda significativa, mas não normalização, nos níveis de IGF-1, em que o cirurgião e o exame de imagem indiquem que houve ressecção total do tumor, seja monitorado sem tratamento adjuvante para melhor avaliação da atividade da doença no longo prazo.

Esta indefinição de conduta nos casos com DB, além de gerar dúvidas no seguimento clínico do paciente acromegálico, pode também significar custos elevados no manejo destes pacientes. Conforme abordado por Margusino-Framiñán *et al.* (2015), em caso de centros não habituados ao tratamento do paciente acromegálico a reconhecida economia proporcionada pela CTE em mãos experientes podem significar um prejuízo elevado aos órgãos de saúde pelo uso medicamentoso. Assim, é sugerido pelo autor nos casos tratados fora de centros de excelência o

uso de medicação pré-operatória para redução tumoral nos macroadenomas para obtenção de melhores resultados cirúrgicos. Tendo em vista as possíveis variabilidades e interferências nas dosagens de IGF-1 e GH no seguimento do paciente acromegálico, sugerimos que em um paciente com queda significativa, mas não normalização, nos níveis de IGF-1, após 3 meses da CTE em que o cirurgião e o exame de imagem indiquem que houve ressecção total do tumor, que a conduta inicial seja expectante pela chance de normalização mais tardia dos níveis hormonais, bem como o impacto fármaco-econômico verificado.

O resultado cirúrgico em acromegálicos é sabidamente melhor em pacientes com microadenomas em relação aos com macroadenomas, mostrando a influência do tamanho do tumor nas taxas de remissão (AHMED et al., 1999; ATTANASIO et al., 2008). Nos casos dos macroadenomas, o sucesso é variável, pois eles representam desde lesões circunscritas no interior da sela, facilmente ressecáveis, até adenomas gigantes, maiores que 4 cm e que invadem estruturas vizinhas, dificultando ou impossibilitando sua ressecção completa. A partir de 2 cm de tamanho reduz-se as taxas de sucesso cirúrgico (SHIMON et al., 2001). Segundo Karavitak et al. (2008) a cura cirúrgica somente é alcançada em 50% dos macroadenomas, em média, considerando-se centros de excelência. Sala et al. (2014) ao analisar 41 pacientes obteve cura em 75% dos pacientes com microadenomas e 48% nos macroadenomas, utilizando-se os CA. Sun et al. (2014) analisou 59 pacientes no período de 2006-2011 tratados cirurgicamente pelo mesmo cirurgião. Utilizando os CN obteve um índice de cura nos microadenomas (correspondente a 18,6% de sua série) de 81,8%. Já nos macroadenomas esse índice caiu para 45,8%. Shimon et al. (2015) ao analisar 34 pacientes somente com macroadenomas superiores a 40 mm não obteve cura cirúrgica em nenhum paciente. Logicamente, quanto maior o adenoma, mais invasivo ele será e menor a chance de cura cirúrgica. Nossa série corroborou esses achados com controle de 80% nos microadenomas, tanto pelo CA como pelo CN, contra 57,1% (CA) ou 46,9% (CN) nos macroadenomas.

Pelos CN, nenhum paciente Knosp III e IV na nossa série obteve remissão da doença com a CTE, em contraste com as maiores taxas de sucesso nos graus menores. Segundo Deopujari

(2015), o tamanho analisado de forma isolada pode não influenciar muito o resultado cirúrgico, uma vez que embora com grandes volumes, os tumores podem apresentar-se confinados a um compartimento. Mas a invasividade tumoral certamente influencia o grau de ressecção e consequentemente os índices de cura (DEOPUJARI, 2015). A classificação de Knosp, facilmente reproduzível nos dias atuais, correlaciona critérios radiológicos em RM com comprovada invasão cirúrgica do seio cavernoso. Segundo o autor adenomas superiores ao grau II teriam características invasivas (KNOSP et al., 1993). Ao estratificar 41 pacientes submetidos à CTE pela classificação de Knosp, Starke et al. (2010) obtiveram 86,7% de remissão dentre os classificados entre Knosp 0-II e 18,2% nos enquadrados como Knosp III-IV após aproximadamente 18 meses de seguimento. Correlação negativa entre índice de cura e o grau do Knosp também foi evidenciada na série de Nishioka et al. (2005). Foram avaliados 150 acromegálicos tratados por múltiplos cirurgiões com técnicas microscópicas e endoscópicas. Os pacientes Knosp 0-II obtiveram remissão em aproximadamente 90% dos casos, com taxa zero nos pacientes Knosp IV. Sarkar et al. (2014), estudaram 47 pacientes pelos CN de remissão laboratorial e observaram índice de remissão de 53,3% com microcirurgia em adenomas produtores de GH Knosp 0-II e 13,9% nos Knosp III e IV. A série de Starke et al. (2013) avaliou 113 pacientes tratados por via endoscópica e microcirúrgica sem diferença estatisticamente significativa entre as técnicas utilizadas.

Não observamos influência do sexo do paciente nos nossos resultados cirúrgicos, diferentemente do apresentado na série de van Bunderen et al. (2013) que identificaram o sexo masculino e a invasão do seio cavernoso como fatores influentes na persistência da doença. No entanto, outros estudos também não encontraram relação do sexo do paciente com melhor controle cirúrgico da acromegalia (AHMED et al., 1999; GIUSTINA et al., 2001; CARRASCO et al., 2006; GONDIM et al., 2010).

Os valores de IGF-1 e GH basal pré-operatório também já foram associados com as taxas de remissão da acromegalia pós CTE (NOMIKOS et al., 2005; HAZER et al., 2013; SARKAR et al., 2014), mas não encontramos relação dessas variáveis no nosso estudo. Observamos que os

pacientes classificados como DNC demonstraram uma tendência a valores pré-operatórios mais elevados de GH basal e IGF-1 do que os pacientes posteriormente classificados como DC, porém, provavelmente devido ao nosso estudo ser limitado pelo tamanho da amostra e pelo desenho retrospectivo não foi demonstrada significância estatística.

A experiência adquirida com a CTE se traduz em melhores resultados cirúrgicos. Em revisão sistemática e metanálise conduzido por Abu Dabrh et al. (2014), os estudos nos quais a cirurgia foi realizada por um único cirurgião obteve maior remissão quando comparados com séries de múltiplos cirurgiões (71% vs 47%; $p = 0.002$). Numa série do Reino Unido, o índice de remissão subiu de 33% para 64% ao concentrar as cirurgias selares em cirurgião único (WANG et al., 2012). Da mesma forma, numa série japonesa houve um salto de 37% para 81% no índice de remissão em acromegálicos nas cirurgias feitas por um único cirurgião (YAMADA et al., 1997). Ao dividir os resultados cirúrgicos de dez anos de seguimento em duas metades, verificamos significância estatística em melhores resultados na segunda metade, traduzindo maior experiência do cirurgião, muito embora na segunda metade houve uma quantidade maior de lesões menos agressivas de acordo com Knosp. Mesmo com o número pequeno da amostra, nossa série corrobora os dados presentes na literatura favorecendo os resultados de serviços que dispõem de cirurgião dedicado à patologia selar.

Em geral a morbidade e mortalidade relacionadas a CTE são baixas. Segundo Marquez et al. (2012) a mortalidade é inferior a 0,5% nos grandes centros. Embora seguro, complicações podem acontecer. Em nossa série todos os procedimentos foram realizados pela mesma equipe neurocirúrgica. Dos 54 pacientes incluídos no estudo, 5 (9,3%) apresentaram complicações estruturais (distúrbio funcional de nervos cranianos, fistulas, infecções, sangramentos) pós-operatórias ao longo de dez anos de experiência. Nos primeiros 5 anos, 18 CTE foram realizadas e 80% (4/5) das complicações estruturais registradas aconteceram nesse período. Nos 5 anos subsequentes, foram 36 CTE com apenas um caso registrado de complicação estrutural dentre os pacientes desta série. Esses dados corroboram o fato de que em mãos experientes os índices de

complicações são baixos. Nossos dados da CTE na acromegalia são corroborados por outros estudos similares por técnica microscópica (YAMADA et al., 1997; ABOSCH et al., 1998; MINNITI et al., 2003) ou endoscópica (GONDIM et al., 2010).

Fistula liquórica foi encontrada em 2 (3,7%) pacientes do nosso estudo, sendo esta a principal complicação pós-operatória em CTE, com índices variando entre 0,5 a 15% na literatura, independente da técnica cirúrgica (TAMASAUKAS et al., 2008). Segundo Romero et al. (2010) e Tamasaukas et al. (2008), a prevalência de fistula liquórica pós-operatória é maior nas CTE nos adenomas produtores de GH em relação aos outros tipos de adenomas hipofisários.

Os índices de recorrências reportados na literatura são variáveis, possivelmente relacionados aos critérios de cura utilizados. Biermasz et al. (2003) relataram uma taxa de remissão de 37%, com recorrência de 19% ao longo de 10 anos de seguimento. Beauregard et al. (2004) tiveram 52% de remissão, com recorrência estimada em 11,4% em 10 anos. Já Colao et al. (2009) reportaram um índice de remissão de 49% após 24 semanas de seguimento com índice de recorrência de 20% após 1 ano do tratamento cirúrgico. No nosso estudo com acompanhamento médio de 50 meses, não identificamos casos de recorrências nos pacientes classificados como DC na avaliação feita 3 meses após a CTE, similarmente ao estudo de Santoro et al. (2007), que também não teve recorrências num seguimento médio de 56 meses.

6- CONCLUSÕES

- A taxa de remissão após CTE foi de 50% pelos CN, valor significativamente menor do que 59,3 % pelos CA, mostrando a influência dos critérios bioquímicos nas taxas de sucesso e na abordagem fármaco-econômica da acromegalia.
- Pacientes DC e DNC no seguimento de curto prazo (3 meses após a cirurgia) não apresentaram mudança de status bioquímico no seguimento. 70 % dos pacientes com DB pelos CA e 85,7% pelos CN evoluíram com DC no longo prazo sem qualquer intervenção terapêutica.
- Tumores grandes e invasivos e menor experiência da equipe cirúrgica foram as variáveis que se associaram com piores resultados cirúrgicos.
- O índice de complicações cirúrgicas foi baixo e comparável com aqueles relatados na literatura.

7 - REFERÊNCIAS

ABU, D.A. et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* V.99, n.11, p. 4003-4014, 2014 .

ABOSCH A. et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting Pituitary adenomas: initial outcome and long-term results. *J Clin Endocrinol Metab.* V.83, n.10, p. 3411-3418, 1998.

AHMED S. et al. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *J Clin Endocrinol*, v.50, p. 561-567, 1999.

ALEXOPOULOU O. et al. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, v.93, n.4, p. 1324-1330, 2008.

ATTANASIO R, et al. An audit of treatment outcome in acromegalic patients attending our center at Bergamo, Italy. *Pituitary*, v. 11, n.1, p. 1-11, 2008.

BEAUREGARD C, et al. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomectomy for acromegaly. *J Clin Endocrinol*, v.58, n.1, p. 86-91, 2003.

BIERMASZ, N.R.; VAN DULKEN H.; ROELFSEMA F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 85, n. 12, p. 596-602, 2000.

BIERMASZ N.R. et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 89, n. 6, p. 2789-2796, 2004.

BOEVING A. et al. Outcome of surgical treatment for acromegaly performed by a single neurosurgeon and cumulative meta-analysis. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol*, v. 50, n. 5, p. 884-892, 2006.

BOGUSZEWSKI C.L. et al. Circulating non-22-kilodalton growth hormone isoforms in acromegalic men before and after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n. 5, p. 1516-1521, 1997.

BONERT V. Diagnostic challenges in acromegaly: a case-based review. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 23, n.1, p. 23-30, 2009.

BOURDELOT A, et al. Clinical, hormonal and magnetic resonance imaging (MRI) predictors of transsphenoidal surgery outcome in acromegaly. *Eur J Endocrinol*, v. 150, n. 6, p. 763-771, 2004.

BRZANA J.A. et al. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naïve to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? **Pituitary**, v. 15, n. 4, p. 562-570, 2012.

CARRASCO C. et al. Results of treatment for acromegaly in 53 patients: it is time of intervention. **Rev Med Chil**, v. 134, n. 8, p. 989-996, 2006

CEYLAN S.; KOC K.; ANIK I. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas invading the cavernous sinus. **J Neurosurg**, v. 112, n.1, p. 99-107, 2010.

CLEMMONS D.R. Clinical laboratory indices in the treatment of acromegaly. **Clin Chim Acta**, v. 20, n. 5, p. 403-409, 2011.

COLAO, A. et al. Octreotide LAR vs. surgery in newly diagnosed patients with acromegaly: a randomized, open-label, multicentre study. **J Clin Endocrinol**, v. 70, n. 5, p. 757-768, 2009.

DALY, A. et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, p. 4769-4775, 2006.

DE, P. et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly in wales: results based on stringent criteria of remission. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 88, n. 8, p. 3567-3572, 2003.

DEMIR, O. et al. Improvement in remission rates of the first operation in acromegalic patients. **Turk Neurosurg**, v.22, n.5, p. 645-650, 2012.

DEO PUJARI, C. E. Surgery for acromegaly. **Neurol India**, v. 63, n. 3, p. 312-314, 2015.

ELIAS, P.C. et al. Discordant nadir GH after oral glucose and IGF-I levels on treated acromegaly: refining the biochemical markers of mild disease activity. **Horm Metab Res**, v. 42, n. 1, p. 50-55, 2010.

ESPINOSA-DE-LOS-MONTEROS AL. et al. Biochemical evaluation of disease activity after pituitary surgery in acromegaly: a critical analysis of patients who spontaneously change disease status. **Clin Endocrinol**, v. 64, n. 3, p. 245-249, 2006.

EV RAN M.; SERT M.; TETIKER T. Clinical experiences and success rates of acromegaly treatment: the single center results of 62 patients. **BMC Endocr Disord**. V. 16, n.14, p. 97, 2014.

FREDA PU. Current concepts in the biochemical assessment of the patient with acromegaly. **Growth Horm IGF Res**. V. 13, n.4, p. 171-184, 2003.

FREDA PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? **Clin Endocrinol** (Oxf). V. 71, n.2, p. 166-170, 2009.

GIUSTINA A. et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 85, n.2, p. 526-529, 2000.

GIUSTINA A. et al. Current management practices for acromegaly: an international survey. **Pituitary**, v. 14, p. 125-133, 2001.

GIUSTINA A. et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. Acromegaly Consensus Group. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 95, n.7, p. 3141-3148, 2010.

GITTOES N.J. et al. Outcome of surgery for acromegaly--the experience of a dedicated pituitary surgeon. **QJM**. V. 92, n.12, p. 741-745, 1999.

GONDIM J.A. et al. Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center. **Neurosurg Focus**. V. 29, n.4, p.171-177, 2010.

GUINTO G. et al. Acromegaly: role of surgery in the therapeutic armamentarium. **Int J Endocrinol**. V. 10, n.2, p. 306-311, 2012.

HAZER D.B. et al. Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. **J Neurosurg**. V. 119, n. 6, p. 1467-1477, 2013.

HOFSTETTER C.P. et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas. **Neurosurg Focus**. 2v. 29, n.4, p. 1017-1022, 2010.

HOLDAWAY I.M.; RAJASOORYA R.C.; GAMBLE G.D. Factors influencing mortality in acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 89, n.2, p. 667-674, 2004.

KARAVITAKI N. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. **Clin Endocrinol**, v. 68, n.6, p. 970-975, 2008.

KATZNELSON L. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. Endocrine Society. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 99, n.11, p. 3933-3951, 2014.

KIM M.S.; JANG H.D.; KIM O.L. Surgical Results of Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma. **J Korean Neurosurg Socv**. 45, p. 271-274, 2009.

KIRKWOOD, B. R.; STERNE, J. A. C. **Essential medical statistics**. 2 ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA, 2006. p.502.

KLEINBAUM, D. G. **Survival analysis: a self-learning text**. 1.ed. New York: Springer, 1996. p.324.

KNOSP E. et al. Pituitary adenomas with invasion of the cavernous sinus space: a magnetic resonance imaging classification compared with surgical findings. **Neurosurgery**. V. 33, n.4, p. 610-617, 1993.

KOREK A.K. et al. Efficacy and complications of neurosurgical treatment of acromegaly. **Pituitary** v. 14, p. 157-162, 2011.

KREUTZER J. et al. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 86,n.9, p. 4072-4077,2001.

LISSETT C.A. et al. The outcome of surgery for acromegaly: the need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone (GH) secreting adenoma. **J Clin Endocrinol** v. 49, n.5, p. 653-657, 1998.

MARGUSINO-FRAMIÑÁN L. et al. Cost-effectiveness analysis of preoperative treatment of acromegaly with somatostatin analogue on surgical outcome. **Eur J Intern Med**.v. 6205, n.15, p. 245-249, 2015.

MARQUEZ Y.; TUCHMAN A.; ZADA G. Surgery and radiosurgery for acromegaly: a review of indications, operative techniques, outcomes and complications. **International Journal of Endocrinology**. V. 1155, p. 401-408, 2012.

MELMED S. et al. Guidelines for acromegaly management: an update. Acromegaly Consensus Group. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 94, n. 5, p. 1509-1517, 2009.

MINNITI G. et al. Evolving criteria for post-operative biochemical remission of acromegaly: can we achieve a definitive cure? An audit of surgical results on a large series and a review of the literature. **Endocr Relat Cancer**. V. 10, n.4, p. 611-619, 2003.

NACHTIGALL L. et al. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v. 93, p. 2035-2041, 2008.

NISHIOKA H. et al. Aggressive transsphenoidal resection of tumors invading the cavernous sinus in patients with acromegaly: predictive factors, strategies, and outcomes. **J Neurosurgery**. V. 121, n.3, p.505-510, 2014.

NOMIKOS P.; BUCHFELDER M.; FAHLBUSCH R. The outcome of surgery in 668 patients

with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. **Eur J Endocrinol**. V. 152, n. 3, p. 379-387, 2005.

NUNES V.S. et al. Preoperative somatostatin analogues versus direct transsphenoidal surgery for newly-diagnosed acromegaly patients: a systematic review and meta-analysis using the GRADE system. **Pituitary** v. 18, n. 4, p. 500-508, 2015.

ROMERO A.B. et al. Cerebrospinal fluid fistula after endoscopic transsphenoidal surgery: experience in a spanish center. **Arq Neuropsiquiatr**. V. 68, n.3, p.414-417,2010.

ROSARIO P.W.; CALSOLARI M.R. Screening for acromegaly by application of a simple questionnaire evaluating the enlargement of extremities in adult patients seen at primary health care units. **Pituitary**, v. 15, n.2. p. 179-183,2012.

SALA E. et al. Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: experience of the last three decades. **Hormones**, v.13, n.1, p. 95-103, 2014.

SALAUN C. et al. Prognostic factors in the surgical management of acromegaly. **Ann Med Intern**, v. 150, p. 195-198, 1999.

SANTORO A. et al. Biochemical remission and recurrence rate of secreting pituitary adenomas after transsphenoidal adenectomy: long-term endocrinologic follow-up results. **Surg Neurol**. V. 68, n. 5, p. 513-518, 2007.

SARKAR S. et al. Endocrinological outcomes following endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery in 113 patients with acromegaly. **Clin Neurol Neurosurg**. V. 126, p.190-195, 2014.

SANYAL D, RAYCHAUDHURI M. Outcome in acromegaly: A retrospective analysis. **Indian J Endocrinol Metab**. V. 16, n.2, p. 291-293, 2012.

SHIMON I. et al. Giant GH-secreting pituitary adenomas: management of rare and aggressive pituitary tumors. **Eur J Endocrinol**, v. 172, n. 6, p. 707-713, 2015.

SHLOMO A B, MELMED S. Acromegaly. **Endocrinol Metab Clin N Am**, v.37, p. 101-122, 2008.
SCHNEIDER H.J. et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. **J Clin Endocrinol**, v. 69, p.432-435, 2008.

SERRI O.; BEAUREGARD C.; HARDY J. Long-term biochemical status and disease-related morbidity in 53 postoperative patients with acromegaly. **J Clin Endocrinol Metab**. V. 89, n.2, p. 658-661, 2004.

SHIMON I. et al. Transsphenoidal surgery for acromegaly: endocrinological follow-up of 98 patients. **Neurosurgery**.V.48, n. 6, p.1239-1243, 2001.

SHIN S.S. et al. Endoscopic endonasal approach for growth hormone secreting pituitary adenomas: outcomes in 53 patients using 2010 consensus criteria for remission. **Pituitary**, v. 16, n.4, p.435-444, 2013.

SHIN M.S.et al. Long-term changes in serum IGF-1 levels after successful surgical treatment of growth hormone-secreting pituitary adenoma. **Neurosurgery**, v.73, n.3, p.473-479, 2013.

SILVERSTEIN J.M. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. **Endocr Connect**, v. 4, n.4, p. 59-67, 2015.

STARKE R.M. et al. Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 98, n.8, p. 3190-3198, 2013.

SUN H. et al. Factors associated with biochemical remission after microscopic transsphenoidal surgery for acromegaly. **J Neurol Surg B Skull Base**, v. 75, n.1, p.47-52, 2014.

TAMASAUSKAS A.et al. Management of cerebrospinal fluid leak after surgical removal of pituitary adenomas. **Medicina**, v. 44, n.4, p. 302-307, 2008.

TEIVE H.A. et al. In the land of giants: the legacy of José Dantas de Souza Leite. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 73, n.7, p.630-632, 2015.

TREPP R. et al. Treatment Outcomes and mortality of 94 patients with acromegaly. **Acta Neurochir**, v. 147, n. 3, p. 243-251, 2005.

VAN BUNDEREN C.C.et al. predictors of endoscopic transsphenoidal surgery outcome in acromegaly: patient and tumor characteristics evaluated by magnetic resonance imaging. **Pituitary**, v. 16, n.2, p.158-167, 2013.

VAN ROMPAEY K. et al. Long-term follow-up results of multimodal treatment with initial surgical approach for acromegaly in a single center. **Acta Neurol Belg**. v.113, n.1, p.49-54, 2013.

WANG Y.Y. et al. Acromegaly surgery in Manchester revisited-the impact of reducing surgeon numbers and the 2010 consensus guidelines for disease remission. **J Clin Endocrinol** v. 76, n.3, p.399-406, 2012.

YAMADA S. et al. The results of transsphenoidal surgery for 44 consecutive acromegalic patients. **Endocrine Journal**, v. 44, n.3, p.395-402, 1997.

ANEXO: lista de pacientes com as características estudadas.

| PACIENTE | IGF-1 pré | GH pré | IGF-1 (3m) | GH(3m) | CA | CN | IGF-1 (u) | GH (u) | CA | CN | Sexo | Idade | Tamanho | Knosp | Follow up meses | |
|----------|--------------|-----------|---------------|--------|------|-------|--------------|-----------|------|-----|------|-------|---------|-------|--------------------|---|
| 1 | 493 | 14,9 | 311 | 3,09 | DNC | DNC | 125 | 1,51 | DNC | DNC | F | 50 | 2 | 2 | 46 | |
| 2 | 602 | 13,4 | 485 | 7,82 | DNC | DNC | 110 | 0,05 | DNC | DNC | F | 47 | 2 | 1 | 103 | |
| 3 | 681 | 10,2 | 801 | 2,48 | DB I | DNC | 911 | 4,7 | DNC | DNC | F | 47 | 2 | 3 | 41 | |
| 4 | 1042 | 3,42 | 282 | 1,05 | DC | DB II | 311 | 0,94 | DC | DC | F | 27 | 2 | 2 | 14 | LEGENDA |
| 5 | 947 | 19,9 | 904 | 9,3 | DNC | DNC | 183 | 0,61 | DNC | DNC | M | 33 | 2 | 2 | 90 | CA: CRITÉRIOS ANTIGOS |
| 6 | 604 | 7,68 | 202 | 0,23 | DC | DC | 211 | 0,18 | DC | DC | M | 50 | 2 | 1 | 62 | CN: CRITÉRIOS NOVOS |
| 7 | 788 | 7,65 | 70 | 0,2 | DC | DC | 120 | 0,21 | DC | DC | M | 42 | 2 | 1 | 36 | DC: DOENÇA CONTROLADA |
| 8 | 659 | 10,8 | 143 | 0,9 | DC | DC | 130 | 0,7 | DC | DC | M | 63 | 2 | 1 | 12 | DNC: DOENÇA NÃO CONTROLADA |
| 9 | 909 | 14,5 | 83 | 0,8 | DC | DC | 105 | 1 | DC | DC | M | 40 | 2 | 1 | 12 | DB I: DISCORDÂNCIA BIOQUÍMICA TIPO I |
| 10 | 804 | 11 | 249 | 1,3 | DC | DB II | 341 | 0,77 | DC | DNC | F | 44 | 2 | 3 | 73 | DB II: DISCORDÂNCIA BIOQUÍMICA TIPO II |
| 11 | 910 | 10,9 | 632 | 0,9 | DB I | DB I | 390 | 0,7 | DC | DC | M | 31 | 2 | 2 | 12 | F: FEMININO |
| 12 | 813 | 44,3 | 565 | 5,31 | DNC | DNC | 353 | 1,66 | DNC | DNC | F | 41 | 2 | 2 | 47 | M: MASCULINO |
| 13 | 1071 | 12,5 | 451 | 10,7 | DNC | DNC | 965 | 15,2 | DNC | DNC | M | 31 | 2 | 4 | 31 | TAMANHO 1: MICROADENOMA |
| 14 | 610 | 11,2 | 246 | 2 | DB I | DNC | 170 | 0,46 | DC | DNC | F | 55 | 2 | 3 | 37 | TAMANHO 2: MACROADENOMA |
| 15 | 753 | 10,3 | 340 | 1,69 | DB I | DNC | 434 | 2,41 | DB I | DNC | F | 49 | 2 | 2 | 15 | IGF-1 PRÉ: VALOR DE IGF-1 PRÉ- OPERATÓRIO |
| 16 | 1155 | 42,2 | 1508 | 42,6 | DNC | DNC | 221 | 0,98 | DNC | DNC | F | 54 | 2 | 4 | 15 | GH PRÉ: VALOR DE GH BASAL PRÉ OPERATÓRIO |
| 17 | 1209 | 54,8 | 813 | 8,5 | DNC | DNC | 208 | 0,37 | DNC | DNC | M | 45 | 2 | 2 | 104 | IGF-1 (3M): IGF-1 APÓS 3 MESES DA CIRURGIA |
| 18 | 1288 | 89,2 | 834 | 17,3 | DNC | DNC | 349 | 0,75 | DNC | DNC | M | 29 | 2 | 3 | 30 | GH (3M): GH BASAL APÓS 3 MESES DA CIRURGIA |
| 19 | 625 | 4,55 | 213 | 0,12 | DC | DC | 169 | 0,4 | DC | DC | M | 41 | 1 | 0 | 12 | IGF-1 (u): ÚLTIMA DOSAGEM DE IGF-1 NO SEGUIMENTO |
| 20 | 1110 | 19,1 | 498 | 5,05 | DNC | DNC | 270 | 1,5 | DNC | DNC | F | 37 | 2 | 3 | 23 | GH (u): ÚLTIMA DOSAGEM DE GH BASAL NO SEGUIMENTO |
| 21 | 628 | 37,1 | 887 | 30,3 | DNC | DNC | 756 | 8,8 | DNC | DNC | F | 32 | 2 | 4 | 56 | |
| 22 | 1393 | 13,9 | 273 | 0,3 | DC | DC | 308 | 0,9 | DC | DC | M | 25 | 2 | 1 | 21 | |
| 23 | 948 | 12 | 77 | 0,11 | DC | DC | 34 | 0,12 | DC | DC | F | 34 | 2 | 1 | 45 | |
| 24 | 859 | 15,5 | 366 | 0,1 | DB I | DB I | 274 | 0,3 | DC | DC | M | 42 | 2 | 2 | 12 | |
| 25 | 699 | 46 | 445 | 67,9 | DNC | DNC | 524 | 90,4 | DNC | DNC | M | 49 | 2 | 3 | 39 | |
| 26 | 516 | 43 | 450 | 0,16 | DC | DC | 167 | 0,18 | DC | DC | F | 21 | 2 | 1 | 78 | |
| 27 | 607 | 12,8 | 309 | 1,1 | DC | DB II | 181 | 0,43 | DC | DC | F | 48 | 2 | 1 | 143 | |
| 28 | 890 | 78 | 621 | 1,3 | DB I | DNC | 312 | 1,74 | DC | DNC | F | 40 | 2 | 4 | 96 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|------|-------|------|------|-------|-------|-----|------|------|-------|---|----|---|---|-----|
| 29 | 498 | 18,3 | 402 | 4,5 | DNC | DNC | 264 | 1,4 | DNC | DNC | F | 33 | 2 | 2 | 58 |
| 30 | 931 | 22,8 | 841 | 6,78 | DNC | DNC | 327 | 2,03 | DNC | DNC | F | 51 | 2 | 3 | 41 |
| 31 | 1209 | 88,14 | 310 | 2,49 | DC | DB II | 158 | 0,44 | DC | DC | M | 61 | 2 | 1 | 141 |
| 32 | 950 | 14,6 | 324 | 2,71 | DNC | DNC | 230 | 0,61 | DNC | DNC | M | 31 | 2 | 2 | 19 |
| 33 | 900 | 30,5 | 534 | 0,78 | DB I | DB I | 210 | 0,21 | DC | DC | M | 32 | 2 | 1 | 62 |
| 34 | 630 | 12,01 | 147 | 1,03 | DC | DB II | 85 | 1,7 | DC | DB II | M | 62 | 2 | 2 | 12 |
| 35 | 543 | 19,4 | 96 | 0,15 | DC | DC | 240 | 0,6 | DC | DC | M | 43 | 1 | 0 | 126 |
| 36 | 386 | 12,23 | 37 | 0,87 | DC | DC | 25 | 0,09 | DC | DC | M | 64 | 2 | 1 | 58 |
| 37 | 730 | 9,88 | 471 | 1,45 | DB I | DNC | 488 | 2,28 | DB I | DNC | M | 52 | 2 | 3 | 39 |
| 38 | 810 | 6,6 | 614 | 65,9 | DNC | DNC | 481 | 4,2 | DNC | DNC | M | 38 | 2 | 3 | 39 |
| 39 | 639 | 13,8 | 130 | 3,32 | DB II | DB II | 153 | 1,4 | DC | DC | F | 70 | 2 | 2 | 14 |
| 40 | 1337 | 22,4 | 1043 | 5,3 | DNC | DNC | 73 | 1,3 | DNC | DNC | M | 31 | 2 | 4 | 36 |
| 41 | 1003 | 27,8 | 145 | 0,33 | DC | DC | 214 | 0,8 | DC | DC | M | 41 | 2 | 1 | 86 |
| 42 | 435 | 8,9 | 146 | 0,74 | DC | DC | 155 | 0,66 | DC | DC | M | 36 | 2 | 1 | 58 |
| 43 | 1024 | 9,7 | 343 | 1,05 | DC | DB II | 486 | 2,1 | DC | DC | M | 29 | 2 | 2 | 33 |
| 44 | 1354 | 24,3 | 637 | 1,3 | DB I | DNC | 204 | 0,8 | DC | DNC | M | 29 | 2 | 3 | 20 |
| 45 | 1109 | 11,2 | 77 | 1,1 | DC | DB II | 94 | 0,9 | DC | DC | F | 10 | 1 | 0 | 39 |
| 46 | 658 | 13,2 | 356 | 3,4 | DNC | DNC | 195 | 1,3 | DNC | DNC | F | 55 | 1 | 3 | 109 |
| 47 | 692 | 9,8 | 75 | 0,8 | DC | DC | 292 | 0,8 | DC | DC | F | 39 | 1 | 0 | 12 |
| 48 | 603 | 14,5 | 180 | 1,2 | DC | DB II | 112 | 0,9 | DC | DC | F | 51 | 2 | 0 | 30 |
| 49 | 637 | 18,4 | 210 | 1,7 | DC | DB II | 219 | 1,1 | DC | DC | F | 53 | 2 | 2 | 12 |
| 50 | 986 | 25,2 | 619 | 7,6 | DNC | DNC | 250 | 1,1 | DNC | DNC | M | 37 | 2 | 3 | 113 |
| 51 | 1044 | 28,9 | 661 | 3,2 | DNC | DNC | 313 | 1,3 | DNC | DNC | F | 18 | 2 | 4 | 110 |
| 52 | 667 | 5,69 | 189 | 1,3 | DC | DB II | 176 | 0,9 | DC | DC | M | 45 | 2 | 2 | 59 |
| 53 | 667 | 5,69 | 189 | 0,23 | DC | DC | 176 | 0,2 | DC | DC | M | 31 | 2 | 0 | 73 |
| 54 | 711 | 40 | 193 | 3,25 | DC | DC | 164 | 0,8 | DC | DC | M | 51 | 2 | 2 | 60 |